

Bioquímica



14.ª Ed. Manual CTO de Medicina y Cirugía

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración.

Esta recomendación resulta fundamental para la prescripción de fármacos nuevos o de uso poco frecuente. También deben consultar al laboratorio para conocer los valores normales.

Las normas ortográficas seguidas en esta obra son las establecidas por la Real Academia Española en la *Ortografía de la lengua española*, publicada en 2010.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

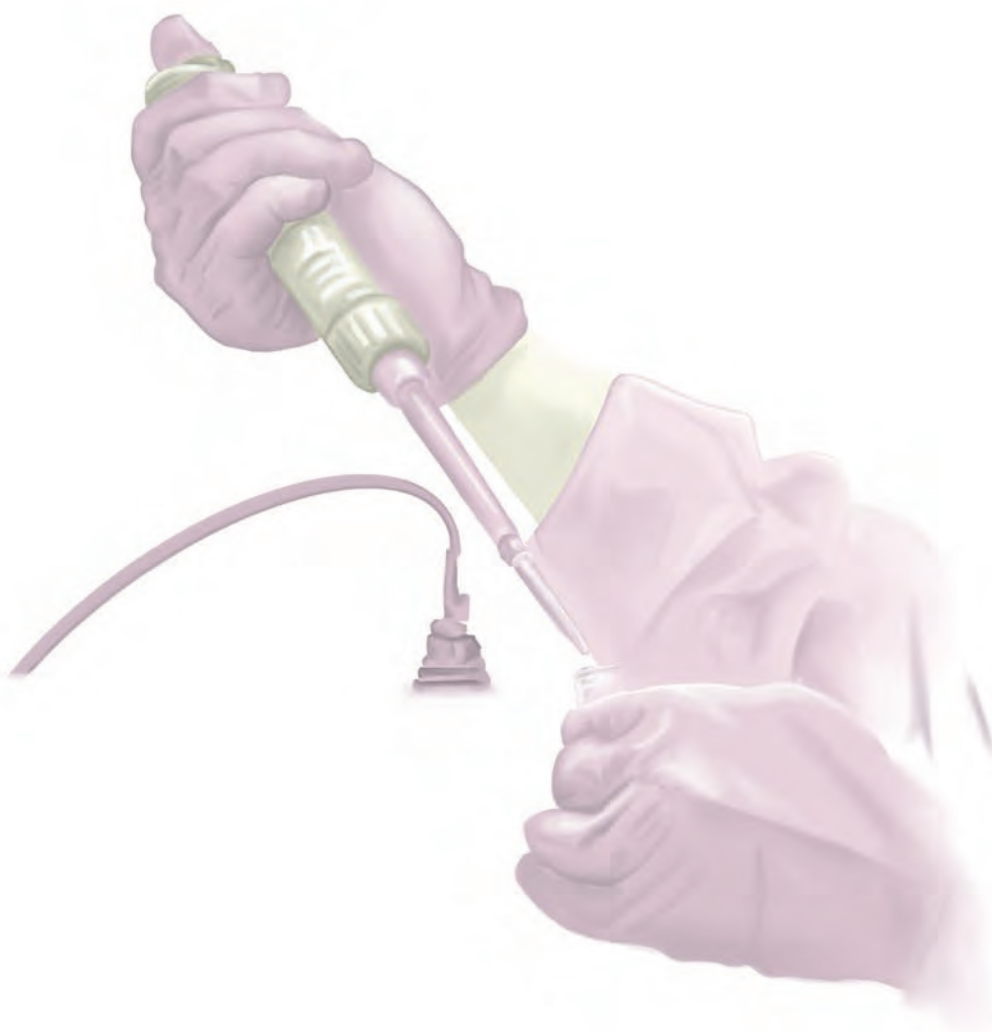
© CTO EDITORIAL, S. L. 2024

c/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Teléf.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: soporte.multimedia@grupocto.com
Página web: www.grupocto.com

ISBN obra completa: 978-84-19784-60-5
ISBN de Bioquímica: 978-84-19784-66-7

CTO Editorial

Bioquímica



Autor

Toni Miquel Cirer Cirer

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

Índice

01. El agua y las disoluciones. El pH 1

1.1. Introducción 2
1.2. Funciones del agua 2
1.3. Estructura química 2
1.4. Características físicas y químicas 3
1.5. Propiedades coligativas 4
1.6. Fenómenos osmóticos 4
1.7. Medidas de concentración de una disolución 4
1.8. Concepto de ácido-base 5
1.9. Sistemas amortiguadores o tampón 5
1.10. Alteraciones del equilibrio ácido-base 6

02. Membranas biológicas 9

2.1. Introducción 10
2.2. Composición química y estructura 10
2.3. Modelo del mosaico fluido 10
2.4. Funciones 10
2.5. Transporte a través de membrana 10

03. Química del cuerpo humano 12

3.1. Bioelementos 13
3.2. Biomoléculas 13
3.3. Cuadro resumen 21

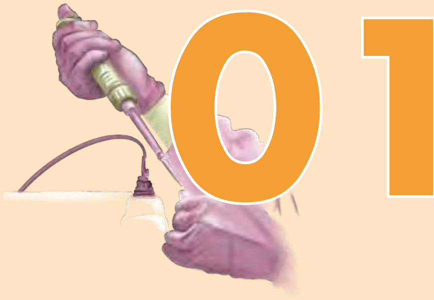
04. Hemoglobina 22

4.1. Transporte de gases en sangre 23
4.2. Estructura y función de la hemoglobina 23
4.3. Curva de disociación de la hemoglobina 24
4.4. Tipos de hemoglobina 24

05. Metabolismo 25

5.1. Metabolismo de la biosfera 26
5.2. Concepto de oxidación-reducción 26
5.3. Ciclos energéticos 26
5.4. Introducción al metabolismo 26
5.5. Metabolismo celular 26
5.6. Metabolismo de los glúcidos 27
5.7. Metabolismo de los lípidos 29
5.8. Metabolismo de las proteínas 31
5.9. Ayuno 33

Bibliografía 34



01 El agua y las disoluciones. El pH

Orientación MIR

Lo más importante de este tema para el examen es conocer:

- La composición corporal y sus compartimentos.
- El agua y sus propiedades fisicoquímicas.
- Los fenómenos osmóticos a través de las membranas biológicas.
- El equilibrio ácido-base en el organismo humano.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 29
- MIR 16-17, 1

Conceptos clave

- El cuerpo humano es un 65-70% H_2O.
- El cuerpo humano esta dividido en dos grandes compartimentos: el LIC (líquido intracelular) y el LEC (líquido extracelular). A su vez, el LEC se encuentra constituido por el líquidos intersticial y el líquido intravascular.
- Las moléculas de H_2O interaccionan entre ellas mediante puentes de hidrógeno.
- Las propiedades coligativas del H_2O son la presión osmótica, punto de ebullición, punto de congelación y la presión de vapor.
- Las membranas celulares actúan como membranas semipermeables, produciéndose fenómenos osmóticos a través de ellas.
- El mantenimiento del pH fisiológico (7,35-7,45) es clave para el correcto funcionamiento del organismo.
- Las disoluciones con capacidad reguladora del pH se denominan tampones.
- El principal sistema tamponador extracelular (o plasmático) es el sistema CO_2-bicarbonato. También colaboran las proteínas plasmáticas.
- El principal sistema tamponador intracelular son los fosfatos. También colaboran las proteínas citoplasmáticas.
- Las alteraciones del equilibrio ácido-base son acidosis metabólica, acidosis respiratoria, alcalosis metabólica y la alcalosis respiratoria.
- El anión *gap* es una medida indirecta y/o aproximada de los ácidos no identificados de la sangre.
- El anión *gap* nos permite clasificar las distintas causas de acidosis metabólica:
  - Anión *gap* elevado: acumulación/producción anómala de ácidos. Por ejemplo, cetoacidosis, acidosis láctica, etc.
  - Anión *gap* normal: pérdidas directas de bicarbonato. Por ejemplo, diarreas importantes, alteraciones de la función renal, etc.

1.1. Introducción

El agua es la sustancia más abundante en los seres vivos. Constituye aproximadamente el 65-70% del peso del cuerpo humano. Es la biomolécula más abundante del mismo. Las fuerzas de atracción de las moléculas de agua entre sí y la débil tendencia del agua a ionizarse tienen una importancia crucial para la estructura y función de las biomoléculas. La molécula de agua y sus productos de ionización (OH^-, H^+) influyen de manera profunda en la estructura, el autoensamblaje y las propiedades de los componentes celulares.

El porcentaje de agua en los diferentes tejidos varía en función de su actividad metabólica, y en función de la edad. Así, un tejido joven o con mayor actividad tendrá una proporción de agua mayor que un tejido viejo o con poca actividad.

El 56-60% del peso del cuerpo humano adulto es líquido. Las dos terceras partes del líquido corporal se localizan en el interior de las células, constituyendo el **líquido intracelular** (LIC), el resto se encuentra fuera de las células y representa el **líquido extracelular** (LEC). El LEC engloba al plasma y al líquido tisular o intersticial (LI). Este líquido extracelular está en constante movimiento en el organismo, es transportado rápidamente en la sangre circulante (como plasma) e intercambiado después entre la sangre y los líquidos tisulares o intersticiales de cada tejido. El plasma transporta los nutrientes que las células necesitan, recogiéndolos de los distintos sistemas orgánicos para cederlos al LI a través de las paredes de los capilares tisulares. Las células toman parte de estos nutrientes desde el LI para su correcto funcionamiento. El LI, además, asegura que el medio que rodea las células posea las propiedades físicas que estas necesitan y recibe los productos de desecho celulares, cediéndolos posteriormente al plasma. Este intercambio ocurre a través de la pared capilar, para que, por medio de la sangre, estos productos de desecho sean transportados a los sistemas funcionales del organismo encargados de expulsarlos al exterior.

La distribución del agua en el cuerpo humano es la siguiente (**Figura 1.1**):

- **Compartimento del líquido intracelular:** formado por el componente líquido del citoplasma de todas y cada una de las células y delimitado por la membrana plasmática. Tiene un volumen aproximado de unos 28 L.
- **Compartimento del líquido extracelular:** conjunto de líquidos del organismo que se encuentran en todos los espacios situados fuera de las células, quedando delimitado por la cara externa de la membrana plasmática. Su volumen aproximado es de unos 15 L, lo que equivale a cerca del 20% del peso corporal de un varón promedio. El compartimento del LEC incluye dos grandes subcompartimentos:
  - **Liquido intersticial:** el que existe en el espacio que hay entre las células del tejido. Actúa como intermediario en el transporte de sustancias entre el plasma y el LIC. Supone, en total, unas tres cuartas partes del LEC (11,5 L).
  - **Plasma:** representa la cuarta parte del LEC (3,5 L, aproximadamente). Es la parte de la sangre que no contiene células.

  Se debe recordar que entre el plasma y el líquido intersticial se mantiene un intercambio constante (equilibrio dinámico) a través de la pared de los capilares de los tejidos (muy permeable a casi todos los solutos del LEC salvo a las proteínas). Ambos subcompartimentos del LEC tienen una composición muy similar, menos en el caso de las proteínas, que están más concentradas en el plasma.
- Es preciso nombrar también otro pequeño compartimento de líquido que se conoce como **líquido transcelular,** con un volumen total aproximado de 1 a 2 L. Comprende el líquido de los espacios sinovial, peritoneal, pericárdico, pleural, intraocular, seminal y el líquido cefalorraquídeo. Según algunos autores, se trataría de otro subcompartimento del LEC, puesto que rodea externamente a las células. Como ya se ha indicado, la composición de los distintos subcompartimentos del LEC es muy similar, al encontrarse en un proceso de mezcla continuo. Sin embargo, en el caso del líquido transcelular esto no se cumple: su composición es sensiblemente diferente a la del plasma o la del líquido intersticial, motivo por el cual otros autores lo consideran un compartimento al margen.

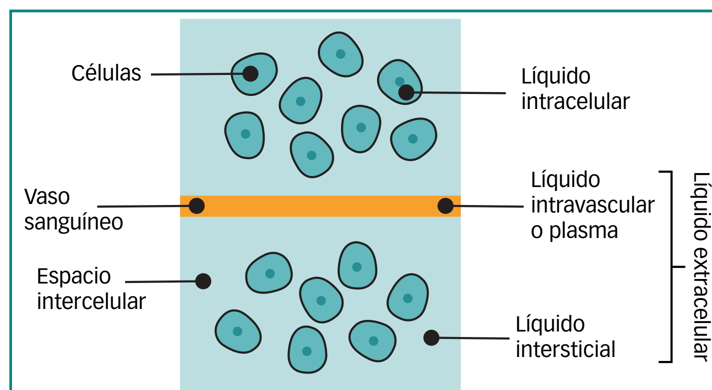


Figura 1.1. Distribución del agua corporal.

Un **exceso** o un **defecto** de agua puede desencadenar situaciones patológicas, como la hiperhidratación y la deshidratación, respectivamente.

El agua presente en el cuerpo humano tiene dos procedencias: aporte exógeno a través de la alimentación y producto endógeno de las reacciones metabólicas.

1.2. Funciones del agua

En el cuerpo humano, el agua tiene varias funciones y efectos:

- **Termorregulación:** ayuda a mantener constante la temperatura del cuerpo.
- **Disolución:** es considerada el disolvente universal para la mayoría de las sustancias, por lo que facilita las reacciones metabólicas.
- **Mantenimiento del pH:** como sustancia ionizable puede contribuir al pH del medio.
- **Dispersión:** actúa como el dispersante de todos los orgánulos celulares; es el medio celular.
- **Transporte:** es el vehículo necesario para el transporte de sustancias a través de las membranas celulares.
- **Lubricación:** forma parte de los líquidos lubricantes: flujo vaginal, saliva, jugo gástrico, etc.

1.3. Estructura química

La molécula de agua está formada por dos átomos de hidrógeno unidos covalentemente (enlace fuerte) a un átomo de oxígeno.

Esta composición química está asociada a una representación espacial que hace que la molécula de agua se comporte como un dipolo eléctrico, a



pesar de ser eléctricamente neutra. Es decir, los electrones compartidos entre el oxígeno y el hidrógeno son más atraídos por el átomo de oxígeno, lo que determina la aparición de una densidad parcial de carga negativa para el oxígeno y positiva para el hidrógeno **(Figura 1.2)**.

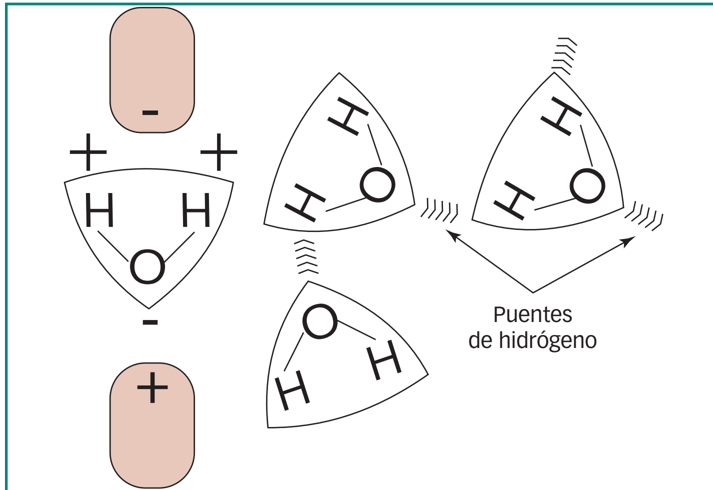


Figura 1.2. Estructura dipolar de la molécula de agua.

Como consecuencia, las moléculas de agua se orientan (pero no se desplazan) si se someten a la acción de un campo eléctrico, de manera que el oxígeno queda orientado hacia el polo positivo (por tener una fracción de carga negativa) y el hidrógeno hacia el negativo.

Las moléculas de agua tienen una gran afinidad e interaccionan entre sí mediante **puentes de hidrógeno.** Los puentes de hidrógeno son enlaces débiles, por tanto, fáciles de romper, hecho que provoca una inestabilidad importante en las moléculas de agua, que continuamente se unen y desenlazan. Por este motivo, el agua recibe el nombre de **agrupación oscilante**.

Recuerda

- Las moléculas de agua interaccionan entre sí mediante puentes de hidrógeno.

1.4. Características físicas y químicas

La molécula de agua y sus uniones propias manifiestan las siguientes características físicas y químicas:

- **Transparencia.**
- **Elevada temperatura de ebullición** (100 ºC): se mantiene líquida en un amplio espectro de temperaturas (0-100 ºC).
- **Densidad máxima a 4 ºC** (densidad = masa/volumen): la densidad del agua en estado líquido es superior a la del estado sólido (por eso el hielo flota en el agua).
- **Elevado calor específico:** cantidad de energía necesaria para aumentar en 1 ºC la temperatura de 1 g de sustancia. Estabiliza la temperatura del organismo sin que este se vea muy repercutido. El agua es un buen regulador térmico.
- **Alto calor de vaporización:** cantidad de energía necesaria para que 1 g de sustancia pase de estado líquido a gaseoso. El calor de vaporización del agua es elevado, por lo que se mantiene mayoritariamente en estado líquido. Esto ayuda, por ejemplo, a la refrigeración del organismo mediante la sudoración.
- **Elevada conductividad calorífera.**
- **Constante dieléctrica alta:** es un buen disolvente.
- **Disolvente de moléculas anfipáticas:** las sustancias anfipáticas (ácidos grasos, fosfolípidos, etc.) tienen dos porciones diferenciadas: una polar o hidrofílica (con afinidad por el agua) y otra apolar o hidrofóbica. El agua es capaz de establecer puentes de hidrógeno con la porción polar, quedando la porción apolar aislada en forma de **bicapa** o de **micela** **(Figura 1.3)**.
  Las moléculas anfipáticas constituyen la base de las membranas biológicas que rodean las células y forman las separaciones entre los compartimentos celulares. Estas bicapas están constituidas fundamentalmente por fosfolípidos que se empaquetan en paralelo con los grupos de cabeza hidrófilos hacia fuera, hacia las regiones acuosas.
  La adición de gotas de ácidos grasos (moléculas anfipáticas) en el agua produce una reacción según la cual las moléculas se dispondrán formando **estructuras esféricas***,* denominadas micelas. De esta forma, la zona hidrófoba queda orientada hacia el interior, sin estar en contacto con el agua.
- **Elevada tensión superficial:** alta cohesión de moléculas de superficie, facilitando la mezcla y emulsión de grasas.
- **Electrolito débil:** se comporta como una sustancia anfótera, es decir, puede actuar como ácido o como base.
- Por el contrario, el agua no disuelve compuestos apolares (triglicéridos o esteres de colesterol), ya que no puede formar puentes de hidrógeno con ellos. Esta propiedad pone de manifiesto la necesidad de lipoproteínas plasmáticas (HDL, VLDL, LDL, etc.) para el transporte lipídico.

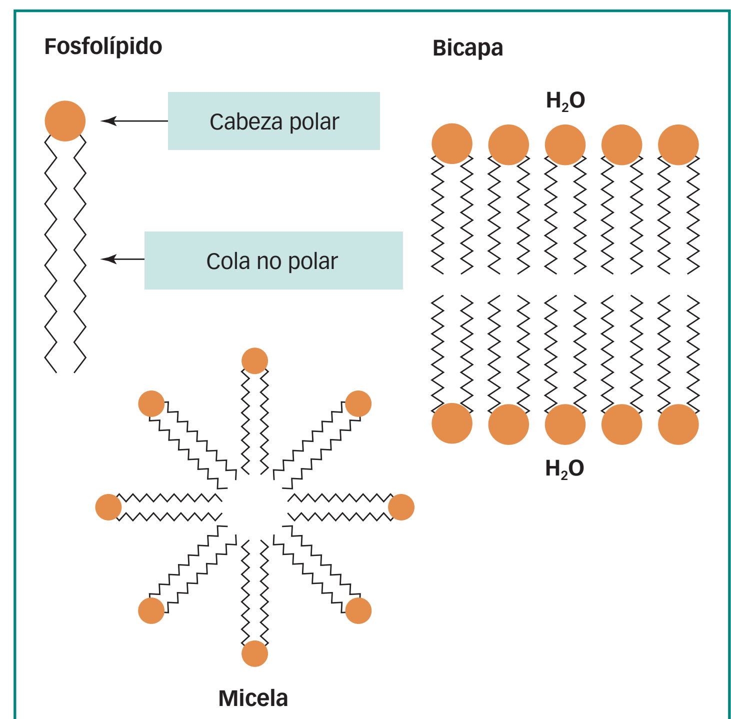


Figura 1.3. Esquema de una bicapa y de una micela.

1.5. Propiedades coligativas

Estas propiedades del agua varían en función de la cantidad de solutos disueltos en ella. Las propiedades físicas explicadas más abajo se modifican dependiendo de las características de los solutos disueltos.

Las propiedades coligativas del agua se citan a continuación:

- **Presión de vapor:** disminuye al aumentar la cantidad de soluto. La presión que provoca la vaporización de moléculas de agua es menor con la presencia de un soluto.
- **Punto de ebullición:** crece al aumentar la cantidad de soluto (por ejemplo: si se añade sal al agua, la temperatura de ebullición será superior a la del agua pura; por tanto, tardará más en hervir).
- **Punto de congelación:** aumenta al incrementarse la cantidad de soluto. Los solutos aumentan la temperatura de congelación (recuérdese que la temperatura de congelación es habitualmente negativa, y si aumenta, será más negativa, por lo que necesitará más frío para que se produzca la congelación). Por esa razón, se añade sal a la nieve cuando interesa fundirla.
- **Presión osmótica:** crece al aumentar la cantidad de soluto (este concepto se explica con detalle en el siguiente apartado).

1.6. Fenómenos osmóticos

La **difusión** es el movimiento espontáneo de partículas de soluto para distribuirse homogéneamente en toda la superficie de la disolución **(Figura 1.4)**. La difusión es posible cuando dos disoluciones están separadas por una membrana permeable (permite el paso de soluto). El soluto se desplaza hacia la disolución más diluida.

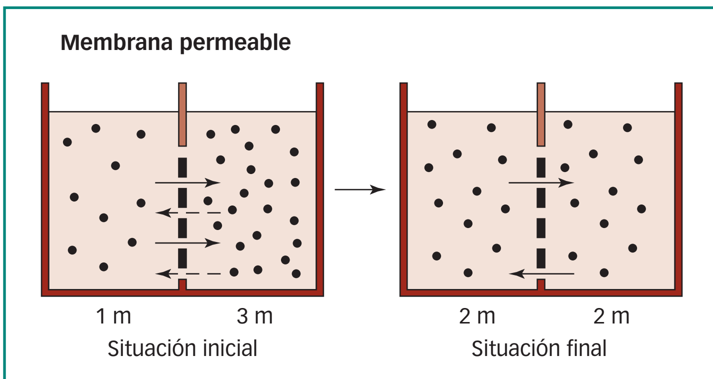


Figura 1.4. Difusión.

El término **ósmosis** se refiere al fenómeno por el que dos disoluciones separadas por una membrana semipermeable (que permite el paso de las moléculas de agua, pero no del soluto) tienden a igualar su concentración. Es el caso de las células. En ellas hay un obstáculo en la difusión de los solutos: las membranas celulares, que actúan como membranas semipermeables.

Debido a que las disoluciones intra y extracelulares también tienen tendencia a igualar sus concentraciones, se produce el fenómeno de ósmosis.

La **ósmosis** consiste en la difusión espontánea de disolvente (H_2O, en general) desde la disolución más diluida a la más concentrada con el objetivo de igualar concentraciones de soluto a ambos lados de la membrana.

La ósmosis puede generar una diferencia de contenido en agua a los dos lados de la membrana **(Figura 1.5)**. Un aumento de agua en el interior celular supone un incremento de la presión sobre la membrana: **presión osmótica.** Esta es la presión necesaria para mantener una disolución en equilibrio osmótico. Esta propiedad coligativa depende de la concentración de solutos, tanto en el medio intracelular como en el extracelular.

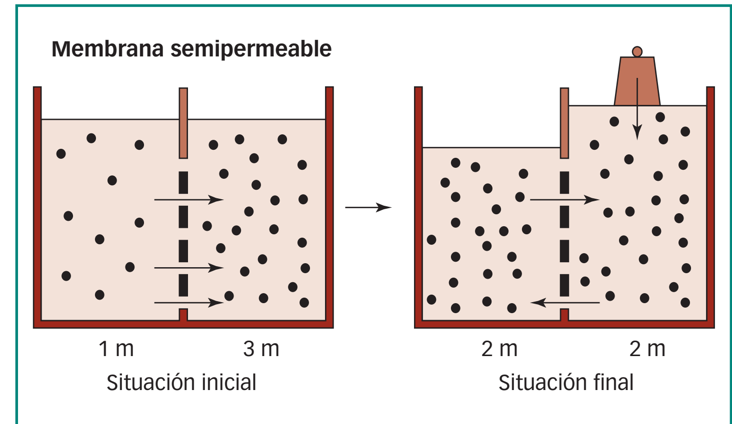


Figura 1.5. Ósmosis.

Si se tienen dos disoluciones separadas por una membrana semipermeable, la disolución más concentrada será la **hipertónica** y la diluida, la **hipotónica.** Si su concentración es igual, serán **isotónicas.** Para que las células no queden alteradas, el medio extracelular debe ser isotónico.

Se consideran a continuación algunos ejemplos:

- **Hematíe en un medio hipotónico** (agua destilada): el agua entra en el interior del hematíe, produciéndose una hiperhidratación de este y una hemólisis (rotura de la membrana celular).
- **Hematíe en un medio hipertónico:** el agua sale del hematíe, produciéndose una deshidratación que puede ocasionar plasmólisis.

Recuerda

- Hematíe en medio hipotónico:
  - H_2O entra en hematíe → Hiperhidratación del hematíe → Turgencia → Hemólisis.
- Hematíe en medio hipertónico:
  - H_2O sale del hematíe → Deshidratación del hematíe → Plasmólisis.

1.7. Medidas de concentración de una disolución

Una **disolución** es una mezcla homogénea de partículas de una sustancia en el seno de otra sustancia. La que está en mayor cantidad es el **disolvente** y la que está en menor cantidad, el **soluto.**

La diferencia entre una disolución y una mezcla es que esta última es un sistema heterogéneo, de composición variable, formado por dos o más porciones diferentes, separadas por superficies netas.



La concentración de una disolución se puede expresar de distintas formas:

- **Molaridad (M):** número de moles de soluto/litro de disolución.
- **Molalidad (m):** número de moles de soluto/kilogramo de disolvente.
- **Normalidad (N):** número de equivalentes-gramo de soluto/litro de disolución.
- **Fracción molar (X):** número de moles de un componente de la disolución/número total de moles de todos los componentes de la disolución.

Recuerda

- Molalidad (m): número de moles de soluto existentes en 1 kg de disolvente.
- Normalidad (N): número de equivalentes-gramo de soluto existentes en 1 litro de disolución.

1.8. Concepto de ácido-base

La **homeostasis** es el mantenimiento de las variables del medio interno estáticas o constantes en condiciones de equilibrio dinámico, a pesar de los cambios en el ambiente exterior.

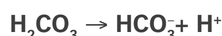
$$pH = -\log [H^+]$$

En el mantenimiento de la homeostasis participan todos los tejidos y órganos del cuerpo.

Uno de estos parámetros que debe permanecer constante es el pH. En las disoluciones acuosas, el pH oscila entre 0 y 14. Pero la mayoría de los líquidos corporales tienen unos valores de pH que se sitúan en un margen de entre 6,5-8. El pH normal de la sangre humana es 7,4, y se conoce como **pH fisiológico.**

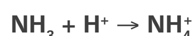
Cuanto más alta sea la concentración de protones o hidrogeniones, $[H^+]$, en una solución, menor será el pH, de modo que un pH bajo corresponde a una solución ácida. Una concentración de protones o hidrogeniones, $[H^+]$, baja debe ir acompañada de una concentración de hidroxilos, $[OH^-]$, alta, de modo que un pH alto equivale a una solución básica.

Una disolución acuosa es **ácida** cuando la concentración de hidrogeniones, $[H^+]$, supera a la de iones hidroxilos, $[OH^-]$. Un ácido es una sustancia que, al disolverse, libera H^+, aumentando la acidez del medio. Por ejemplo, el H_2CO_3 es un ácido.



$$H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$$

Una disolución acuosa es **básica** cuando la concentración de OH^- supera la de H^+. Una base es una sustancia capaz de captar los H^+ liberados por un ácido, disminuyendo la acidez del medio. Por ejemplo, el NH_3 es una base.



$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$$

En bioquímica, la mayoría de las sustancias ácidas y básicas son **ácidos** o **bases débiles,** es decir, solo se disocian parcialmente.

En condiciones de normalidad, el agua pura está muy poco disociada; aun así, se considera una sustancia **anfótera**, ya que puede comportarse como un ácido débil o como una base débil.

1.9. Sistemas amortiguadores o tampón

El mantenimiento del pH es esencial para el correcto funcionamiento del organismo.

Recuerda

- Todas las proteínas tienen un rango de pH óptimo que suele coincidir con el pH fisiológico: 7,35-7,45.

Rangos de pH por debajo de 7 o superiores a 7,8 pueden provocar la muerte del individuo. Los ácidos o las bases resultantes del catabolismo de glúcidos, lípidos y de aminoácidos constituyen una gran cantidad de compuestos que potencialmente podrían modificar el pH fisiológico. Sin embargo, los fluidos intracelulares y extracelulares de los organismos vivos contienen pares conjugados ácido-base que actúan como tampones al pH normal de dichos fluidos.

Los sistemas amortiguadores o tampón permiten la adición de ciertas cantidades de ácidos o de bases sin alterar significativamente el pH. Son capaces de ceder H^+ en situaciones donde el pH es básico y captarlos cuando es ácido.

Los principales sistemas amortiguadores fisiológicos del organismo son:

- Disoluciones fisiológicas amortiguadoras.
- Ventilación pulmonar.
- Filtración renal.

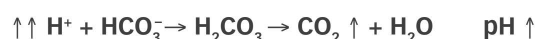
Disoluciones fisiológicas amortiguadoras

Este tipo de disolución admite la adición de un ácido o una base, sin que se modifique apreciablemente el pH de la disolución.

Sistema CO_2-bicarbonato (CO_2/HCO_3^-)

Es el principal sistema amortiguador del plasma o medio extracelular. Su eficacia es máxima cuando el pH oscila alrededor de 7,4. Actúa en combinación con la respiración a través de los mecanismos que se explican a continuación:

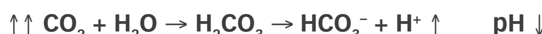
- Cuando el pH del torrente sanguíneo es ácido (concentración de H^+ elevada), el bicarbonato presente interviene combinándose con los protones, dando lugar a ácido carbónico. El ácido carbónico es conducido a través de la vía sanguínea hasta la circulación pulmonar, donde se disocia en CO_2 y H_2O. El CO_2 se elimina durante el intercambio gaseoso (y el pH aumenta).



$$\uparrow\uparrow H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 \uparrow + H_2O \qquad pH \uparrow$$

El aumento de la presión parcial de CO_2 estimula unos quimiorreceptores específicos que desencadenan, por vía nerviosa, una respuesta de **hiperventilación.** La hiperventilación permitirá eliminar el CO_2 acumulado.

- Cuando el pH del torrente sanguíneo es básico (concentración de H^+ baja), se inicia un mecanismo de **hipoventilación** que provoca retención de CO_2. El CO_2 se combina con el agua, formando ácido carbónico. El ácido carbónico se disocia en bicarbonato y protones, de forma que se consiga aumentar la concentración sanguínea de protones y normalizar el pH.



$$\uparrow\uparrow CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+ \uparrow \qquad pH \downarrow$$

Recuerda

- El sistema CO_2-bicarbonato (CO_2/HCO_3^-) es el principal sistema amortiguador del plasma sanguíneo.

Sistema del fosfato ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$)

Es el principal sistema amortiguador intracelular. Su eficacia es máxima cuando el pH oscila entre 6 y 7.



$$H_2PO_4^- \rightleftharpoons HPO_4^{2-} + H^+$$

Dependiendo de si el pH intracelular sube o baja, la reacción fluye en un sentido u otro.

Proteínas plasmáticas

Las proteínas plasmáticas se comportan como ácidos en disoluciones básicas y como bases en disoluciones ácidas. Esto es debido a que son moléculas anfóteras y se ionizan de forma diferente en función del valor del pH del medio en el que se encuentren. De esta forma, contribuyen eficazmente al mantenimiento del pH del plasma.

Por ejemplo, la hemoglobina o la albúmina son proteínas plasmáticas que intervienen en la regulación del pH del plasma.

Ventilación pulmonar

La respuesta del pulmón es muy rápida y eficaz en trastornos agudos del pH. La respiración actúa en combinación con el sistema CO_2-bicarbonato en la regulación del pH:

- Cuando el pH sanguíneo es ácido, aparece una respuesta de hiperventilación como mecanismo para compensar.
- Si el pH es básico, forzar una hipoventilación tendría efecto compensatorio.

Los pulmones actúan como mecanismo compensatorio siempre que un trastorno respiratorio no haya sido la causa de la desviación del pH.

Filtración renal

Los riñones, mediante los procesos de filtración, reabsorción y secreción, intervienen en el mantenimiento del pH. Son capaces de retener o eliminar H^+ y bicarbonato, según las necesidades del organismo.

En caso de pH ácido, se producen dos respuestas:

- Eliminación de H^+, principalmente en forma de ion amonio y fosfato dibásico:



$$HPO_4^{2-} + H^+ \rightarrow H_2PO_4^- \text{(fosfato dibásico)}$$



$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+ \text{ (amonio)}$$

  El ion amonio y el fosfato dibásico acidifican la orina durante su eliminación.

- Retención de bicarbonato, evitando su excreción renal o sintetizándolo de nuevo, con el fin de neutralizar el pH.

1.10. Alteraciones del equilibrio ácido-base

La gasometría arterial (GSA) es la prueba diagnóstica en las alteraciones del equilibrio ácido-base. Esta prueba permite analizar los siguientes parámetros:

- **pH:** valores normales entre 7,35-7,45.
- **pCO_2:** normal entre 35-45 mmHg.
- **pO_2:** valores normales en torno a 100 mmHg.
- **Concentración de bicarbonato:** normal entre 22-26 mEq/L. Existen dos tipos de bicarbonato:
  - Bicarbonato estándar: el que tendría el paciente si su pCO_2 fuese normal.
  - Bicarbonato actual: concentración absoluta de bicarbonato.
- **EB (exceso de bases):** normal entre –2 y +2. Este parámetro es un indicador metabólico del trastorno del pH. El EB puede ser negativo por dos motivos:
  - El paciente tiene una acidosis de origen metabólico y ocurre consumo de bases para compensarla.
  - El paciente tiene una alcalosis de origen X (el que sea) y se da eliminación de bicarbonato como compensación metabólica.

Las alteraciones del pH, acidosis y alcalosis pueden tener origen metabólico o respiratorio. En la Tabla 1.1 aparecen reseñadas todas las alteraciones que se explican a continuación.

SANGRE ARTERIAL	PH	PCO_2	$[HCO_3^-]$
Valores normales	7,35-7,45	35-45 mmHg	22-26 mEq/L
Acidosis metabólica	↓	↓	↓
Alcalosis metabólica	↑	↑	↑
Acidosis respiratoria aguda	↓	↑	←→
Alcalosis respiratoria aguda	↑	↓	←→

Tabla 1.1. Alteraciones del equilibrio ácido-base.



Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es una alteración del equilibrio ácido-base. A continuación, se explican las características de este trastorno:

- **Gasometría:** los parámetros que se obtienen en la prueba diagnóstica son los siguientes:
  - pH bajo.
  - pCO_2 baja (compensación).
  - Concentración de HCO_3^- baja.
- **Etiología:** la acidosis metabólica puede tener diferentes causas:
  - **Acumulación de ácidos:** cetoacidosis, debida a una excesiva combustión de grasas como ocurre, por ejemplo, en la diabetes *mellitus*, ayuno prolongado, etc.; acidosis láctica; intoxicación por salicilatos o metanol; fase terminal de la insuficiencia renal. **Anión *gap* elevado.**
  - **Pérdida de bicarbonato:** diarreas importantes, alteraciones de la función renal, drenajes biliares o duodenales. **Anión *gap* normal.**
- **Mecanismos de compensación:** se diferencian según el órgano responsable del mecanismo:
  - **Pulmonar:** como el pH sanguíneo es ácido, la respuesta del pulmón es la hiperventilación.
  - **Renal:** para compensar la acidez del pH de la sangre, en el riñón se producen eliminación de H^+ (acidificación de la orina) y reabsorción y síntesis de bicarbonato.
- **Tratamiento:** consiste en la infusión de disoluciones isotónicas con naturaleza ligeramente alcalina, como por ejemplo infusiones de bicarbonato.

Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica es una alteración del equilibrio ácido-base. A continuación, se explican los rasgos identificativos de este trastorno:

- **Gasometría:** los parámetros que se obtienen en la prueba diagnóstica son los siguientes:
  - pH alto.
  - pCO_2 alta (compensación).
  - Concentración de HCO_3^- alta.
- **Etiología:** la alcalosis metabólica puede deberse a varias causas:
  - **Pérdida de cloruros:** vómitos, aspiración nasogástrica.
  - **Ingesta excesiva de antiácidos solubles** (bicarbonato).
  - **Hipocloremia e hipopotasemia.**
- **Mecanismos de compensación:** se diferencian según el órgano responsable del mecanismo:
  - **Pulmonar:** como el pH sanguíneo es básico, la respuesta del pulmón es la hipoventilación.
  - **Renal:** para compensar la alcalinidad del pH de la sangre, en el riñón se da retención de H^+ y eliminación de HCO_3^-.
- **Tratamiento:** consiste en la infusión al paciente de una disolución isotónica, ligeramente ácida, como por ejemplo suero fisiológico al 0,9 % (pH aprox. 7).

Acidosis respiratoria

La acidosis respiratoria es una alteración del equilibrio ácido-base. A continuación, se explican las características de este trastorno:

- **Gasometría:** los parámetros que se obtienen en la prueba diagnóstica son los siguientes:
  - pH bajo.
  - pCO_2 elevada (causa).
  - Concentración de HCO_3^- normal/alta (compensación); la concentración de HCO_3^- aumenta para compensar la situación.
- **Etiología:** la acidosis respiratoria puede tener diferentes causas:
  - **Hipoventilación:** por depresión respiratoria (secundaria a fármacos sedantes, accidente cerebrovascular, ACV).
  - **Enfermedades pulmonares** que cursan con hipercapnia (EPOC).
- **Mecanismos de compensación:** se diferencian según el órgano responsable del mecanismo.
  - **Pulmonar:** respuesta ausente.
  - **Renal:** reabsorción y síntesis de bicarbonato, y excreción de H^+.
- **Tratamiento:** consiste en intentar aumentar el volumen de ventilación o respiración pulmonar.

Alcalosis respiratoria

La acidosis respiratoria es una alteración del equilibrio ácido-base. A continuación, se explican las características de este trastorno:

- **Gasometría:** los parámetros que se obtienen en la prueba diagnóstica son los siguientes:
  - pH elevado.
  - pCO_2 baja (causa).
  - Concentración de HCO_3^- normal/baja (compensación).
- **Etiología:** la alcalosis respiratoria puede deberse a varias causas.
- **Hiperventilación** secundaria a angustia, fiebre, hipoxemia (por ejemplo, por tromboembolismo pulmonar, TEP).
- **Mecanismos de compensación:** se diferencian según el órgano responsable del mecanismo:
  - **Pulmonar:** hipoventilación, en algunos casos.
  - **Renal:** excreción de bicarbonato y retención de H^+.
- **Tratamiento:** aumento del espacio no oxigenado de forma que el paciente inspire el propio anhídrido carbónico que espira, con el consiguiente incremento de la concentración de este CO_2 en el organismo. Esto se consigue colocando una bolsa de plástico o papel que cubra las vías respiratorias externas y obligando, por tanto, al paciente a que respire aire enriquecido en anhídrido carbónico.

Anión *gap* o hueco aniónico

El **hueco aniónico** o **anión *gap*** es la diferencia entre los cationes (Na^+, K^+) y aniones (Cl^-, HCO_3^-) medidos en la sangre u otro líquido corporal. Sus valores normales o de referencia son 10 ± 2 mEq.

Sabiendo los valores de referencias de los distintos electrolitos plasmáticos, y partiendo de la base que todo compartimento debe ser eléctricamente neutro (número de cargas totales positivas = número de cargas totales negativas), podemos obtener la siguiente fórmula:

1. Anión *gap* = [Cationes plasmáticos] – [Aniones plasmáticos].
2. Anión *gap* = $([Na^+] + [K^+]) – ([HCO_3^-] + [Cl^-])$.
3. El K^+ se suele eliminar de los cálculos.
4. Anión *gap* = $([Na^+]) – ([HCO_3^-] + [Cl^-])$.
5. Anión *gap* = 140 – (25 + 105).
6. Anión *gap* = 10 mEq (± 2 mEq).

El anión *gap* se convierte en una medida indirecta y/o aproximada de los ácidos no identificados de la sangre. Por lo tanto, podríamos decir que el

valor del anión *gap* se corresponde a la cantidad total de ácidos no titulados (no determinados en la GSA y/o analítica de sangre) de la sangre.

Recuerda

- Las sustancias ácidas, al liberar H^+ al medio, se convierten en aniones, A^-.

Consecuentemente, el hueco aniónico nos permite clasificar las distintas causas de acidosis metabólica:

- **Anión *gap* elevado:** acumulación/producción anómala de ácidos. Por ejemplo, cetoacidosis, acidosis láctica; intoxicación por salicilatos o metanol; fase terminal de la insuficiencia renal.
- **Anión *gap* normal:** pérdidas directas de bicarbonato. Por ejemplo, diarreas importantes, alteraciones de la función renal, drenajes biliares o duodenales.

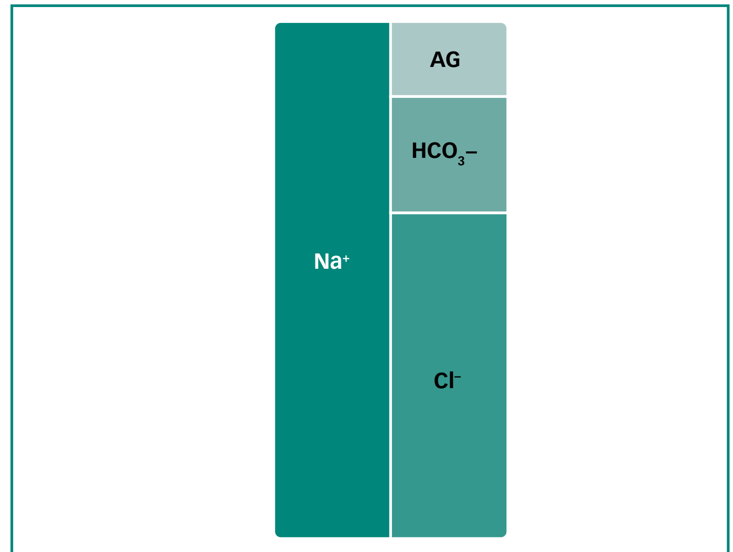


Figura 1.6. Anión *GAP*.



02 Membranas biológicas

Orientación MIR

Lo más importante de este tema para el examen es conocer la composición química de las membranas celulares, el modelo del mosaico fluido y ser capaz de elaborar una clasificación de los fenómenos de transporte a través de las membranas biológicas y de poner ejemplos de estos fenómenos.

Preguntas MIR

- No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- Las membranas celulares actúan como membranas semipermeables.
- Están constituidas (de mayor a menor proporción) por lípidos, proteínas y glúcidos.
- El modelo del mosaico fluido es la explicación más aceptada en cuanto a estructura y funcionamiento de las membranas celulares.
- Los lípidos de membrana se corresponden a fosfolípidos, glucolípidos y colesterol.
- Las proteínas de membrana constituyen un elemento clave en el funcionamiento y las propiedades biológicas de las misma. Por ejemplo, receptores de membrana, canales iónicos, transportadores, bomba de Na^{+}/K^{+}.
- Los glúcidos, aunque en menor proporción, constituyen un elemento fundamental para la comunicación intercelular. Por ejemplo, glucocálix.
- El transporte a través de una membrana biológica se produce por tres mecanismos diferentes:
- Transporte activo. Contra gradiente, consume ATP. Siempre participan proteínas.
- Transporte pasivo. A favor de gradiente, no consume ATP. Pueden participar o no proteínas.
- Endocitosis / Pinocitosis / Exocitosis.

2.1. Introducción

La primera función de cualquier membrana biológica es la de constituirse en frontera separadora de diferentes compartimentos.

Las membranas celulares o plasmáticas, de extraordinaria importancia para las células, delimitan y separan el contenido intracelular del entorno extracelular, permitiendo la condición vital.

Las membranas intracelulares (nuclear, mitocondrial, etc.) contribuyen a la compartimentación de los espacios celulares y, gracias a ello, a la especialización de los diferentes orgánulos en funciones concretas. Por ejemplo, las mitocondrias, que ejercen como central energética de la célula.

2.2. Composición química y estructura

Lípidos, proteínas y glúcidos (estos en menor proporción) son los componentes mayoritarios de cualquier membrana biológica. Como consecuencia de su composición, la membrana ejerce de barrera semipermeable, permitiendo en especial el paso de sustancias liposolubles, debido a su elevada proporción lipídica. Por esta razón dificultan el paso de sustancias hidrofílicas.

La membrana celular es una estructura destinada a proteger la célula y a desarrollar muchas otras funciones celulares.

2.3. Modelo del mosaico fluido

Para explicar la estructura de las membranas biológicas, se acude a este modelo teórico **(Figura 2.1)** que determina que la membrana está formada por:

- **Lípidos:** fosfolípidos (mayoritarios), glucolípidos y colesterol. La mayoría son anfipáticos y se disponen formando una bicapa.
- **Proteínas:** se clasifican en dos tipos:
  - **Integrales:** atraviesan completamente la membrana.
  - **Periféricas:** unidas débilmente a la superficie de la membrana.
- **Glúcidos:** son poco liposolubles y se sitúan, en general, en la zona exterior. No se encuentran libres, sino unidos a lípidos o a proteínas.

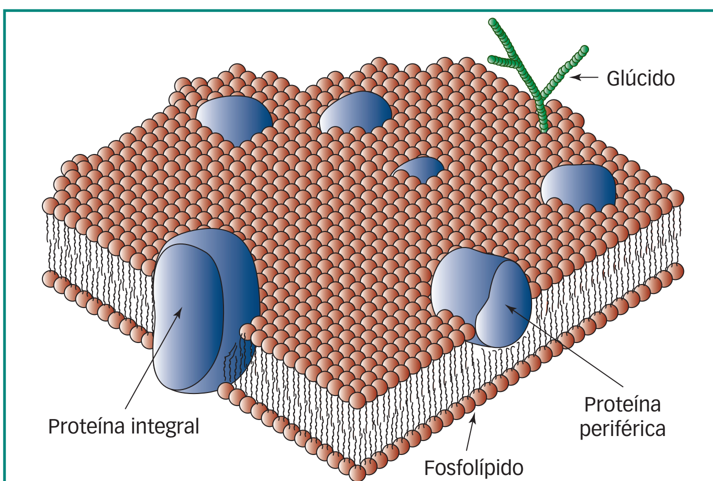


Figura 2.1. Modelo del mosaico fluido.

2.4. Funciones

Las membranas biológicas desarrollan en la célula las siguientes especializaciones:

- **Transporte activo:** sustancias poco liposolubles o de alto peso molecular. Intervienen las numerosas proteínas de membrana.
- **Difusión pasiva:** moléculas liposolubles, gases (O_2, CO_2, NO_2).
- **Actividad enzimática:** tanto la membrana celular como la membrana de orgánulos subcelulares contienen entre sus proteínas numerosas enzimas que actúan en muchas rutas metabólicas.
- **Comunicación intercelular y reconocimiento.** Glucocálix-glucolípidos.
- **Integración de señales:** mediante receptores celulares, capaces de unirse a moléculas (por ejemplo, hormonas) y de transmitir una señal al interior celular que estimulará un cambio metabólico.

2.5. Transporte a través de membrana

El transporte a través de una membrana biológica se produce por tres mecanismos diferentes: transporte activo, transporte pasivo y endocitosis / Pinocitosis / Exocitosis.

Transporte activo

Entre sus características comunes pueden incluirse las siguientes:

- No se produce espontáneamente, por tanto, consume energía (ATP).
- El movimiento de las partículas es contra gradiente de concentración.
- Requiere la presencia de un transportador proteico específico que sea asimétrico (debe permitir el paso de la sustancia en un solo sentido).
- Tiende a desigualar las concentraciones, es un transportador acumulador.
- Es imprescindible para mantener las concentraciones iónicas intracelulares constantes.
- Es exclusivo de seres vivos.

Entre los procesos considerados de transporte activo están:

- **Bomba de Na^+/K^+:** un cotransporte de tipo antiporte (entra K^+ y sale Na^+).
- **Transporte activo de glucosa al interior de los enterocitos:** la glucosa entra junto con el sodio, ambos a favor de gradiente **(Figura 2.2)**. El transporte es activo porque el Na^+ que ha entrado saldrá de la célula a través de la bomba de Na^+/K^+. Por ejemplo, cla proteína de transporte sodio-glucosa o cotransportador SGLT-1.
- **Transporte activo de aminoácidos al interior de los enterocitos durante la absorción intestinal:** los aminoácidos entran a los enterocitos mediante un mecanismo de antiporte con sodio.

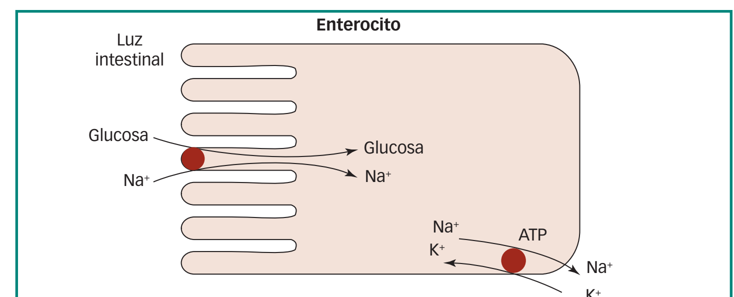


Figura 2.2. Transporte activo de glucosa.



Transporte pasivo

Caracterizado por varios modelos de movimiento de partículas a través de una membrana, que presentan los siguientes rasgos comunes:

- Se producen espontáneamente o, lo que es lo mismo, no consumen energía.
- No son exclusivos de los seres vivos, también tienen lugar en sistemas inanimados.
- El movimiento de las partículas es a favor del gradiente de concentración, es decir, desde el punto donde la sustancia que se intercambia está más concentrada hacia donde lo está menos.
- Son transportes equilibradores, ya que tienden a igualar las concentraciones del interior/exterior celular.

Tipos de transporte pasivo

Se consideran transporte pasivo los siguientes procesos:

- **Difusión pasiva:** movimiento libre de solutos altamente liposolubles. Por ejemplo, gases a través de las membranas.
- **Ósmosis:** movimiento del disolvente (H_2O).
- **Difusión facilitada:** tipo particular de difusión que precisa un transportador en la membrana celular, aunque no consume energía. Se transportan sustancias como glucosa y la mayoría de los aminoácidos. El transportador suele ser proteico y específico para cada sustancia. Es un transporte exclusivo de los seres vivos. Por ejemplo, el transportador GLUT-1 presente en la membrana de los eritrocitos.

Factores que influyen en la difusión

La difusión está facilitada o dificultada según varios factores que se citan a continuación:

- **Liposolubilidad de los solutos:** a mayor liposolubilidad, mayor difusión.
- **Tamaño de los poros de la membrana.**
- **Tamaño y peso molecular del soluto:** son inversamente proporcionales a la facilidad de difusión.
- **Carga eléctrica:** las moléculas con carga eléctrica (Na^+, Cl^-, K^+, etc.) difunden dependiendo de su concentración y de la diferencia de potencial a través de la membrana. Por ejemplo, un catión tenderá a moverse hacia un potencial negativo.
  Así pues, el transporte de un ion es dependiente del gradiente de concentración y del gradiente eléctrico. El resultado es el gradiente electroquímico.
- **Viscosidad del disolvente:** una viscosidad alta dificulta la difusión.
- **Temperatura:** a mayor temperatura, mayor energía cinética de las partículas y mayor capacidad de difusión.

Endocitosis

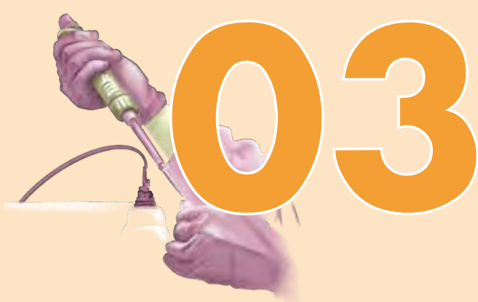
Es la entrada de sustancias de forma masiva al interior celular por invaginación de la membrana. Por ejemplo, receptor LDL y endocitosis de la lipoproteína LDL.

Pinocitosis

La pinocitosis es un tipo de endocitosis que consiste en la captación de material líquido del espacio extracelular por invaginación de la membrana citoplasmática eucariota.

Exocitosis

La exocitosis es el proceso mediante el cual se secretan diferentes tipos de moléculas contenidas en una vesícula citoplasmática de una célula al espacio extracelular. Es el proceso inverso a la endocitosis.



03 Química del cuerpo humano

Orientación MIR

Tema poco preguntado como tal en el MIR, pero de conocimientos transversales aplicables a otras asignaturas.

Preguntas MIR

- No hay preguntas MIR representativas.

Conceptos clave

- Las biomoléculas fundamentales para la vida son las proteínas, los glúcidos, los lípidos, los ácidos nucleicos y las vitaminas.
- Las proteínas llevan a cabo la mayoría de las funciones celulares: estructural, contráctil, protectora, de transporte, de reconocimiento, catalítica, etc.
- Las proteínas con actividad catalítica se denominan enzimas.
- Las proteínas presentan estructura primaria (secuencia de aminoácidos), secundaria (hélice alfa, lámina-plegada beta), terciaria (conformación) y cuaternaria (proteínas poliméricas).
- Los glúcidos desarrollan funciones energéticas, estructurales y de reconocimiento celular, entre otras.
- Los glúcidos se clasifican en función del número de residuos presentes: monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos.
- El glucógeno es el principal polisacárido de reserva en los animales.
- Los lípidos desarrollan funciones estructurales (membranas celulares), energéticas, transportadoras (lipoproteínas) y hormonales (hormonas esteroideas).
- Se clasifican en función de su polaridad, básicamente en anfipáticos (ácidos grasos, fosfolípidos, colesterol) y apolares (TAG).
- Las lipoproteínas son fundamentales para el transporte de lípidos a través de la sangre.
- Las principales lipoproteínas son QM, VLDL, LDL y HDL.
- Los ácidos nucleicos son fundamentales para el almacenamiento y expresión de la información genética.
- Otras funciones de los ácidos nucleicos y/o nucleótidos: mensajeros intracelulares (AMPc), energética (ATP) y formar coenzimas (NADH).
- Las vitaminas están implicadas en múltiples y complejas reacciones enzimáticas en el organismo. Son fundamentales para la vida tal y como la conocemos.
- Las vitaminas se clasifican en hidrosolubles y liposolubles:
  - Vitaminas hidrosolubles: B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9, B_{12} y vitamina C.
  - Vitaminas liposolubles: A, D, E y K.



3.1. Bioelementos

Todos los seres vivos comparten el hecho de estar constituidos por determinados elementos químicos. Así pues, se definen los **elementos biogénicos o bioelementos** como aquellos que forman parte de los seres vivos. Dependiendo de la proporción en la que están presentes, se les denomina:

- **Elementos primarios:** constituyen el 99,3% de la masa del cuerpo humano. Son imprescindibles para la síntesis de glúcidos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Estos elementos son: C, H, O y N.
- **Elementos secundarios:** representan el 0,7% de la masa del cuerpo humano. Estos son: S, P, Cl, Na, K, Ca, Fe y Mg.
- **Elementos microconstituyentes:** se hallan en proporciones ínfimas. Presentan variaciones entre los distintos seres vivos, su presencia es imprescindible. Son, entre otros: I, Mn, Cu, Co, Zn, F, Se.

Los elementos secundarios y los microconstituyentes son considerados **oligoelementos,** que son elementos imprescindibles, aunque en pequeñas cantidades.

3.2. Biomoléculas

Los bioelementos se combinan entre sí mediante enlaces, e integran las biomoléculas o principios inmediatos, que pueden clasificarse en los tipos que se citan a continuación:

- **Orgánicos:** proteínas, glúcidos, lípidos, ácidos nucleicos y vitaminas.
- **Inorgánicos:** agua, sales minerales inorgánicas y gases (NO, CO_2, O_2).

Proteínas

Las proteínas son macromoléculas que contienen los elementos biogénicos C, H, O, N, S y P. Estos elementos se agrupan conformando los **aminoácidos** (aa), también denominados alfa-aminoácidos, que son los componentes esenciales de las proteínas. Los aminoácidos se caracterizan por tener un grupo amino ($-NH_2$) y un grupo ácido (-COOH). Existen 20 aminoácidos diferentes que se combinan para constituir proteínas, uniéndose entre sí mediante enlaces covalentes (fuertes) denominados **enlaces peptídicos.** La unión de dos o más aminoácidos constituye un **péptido.**

Clasificación

Las proteínas pueden ser clasificadas conforme a diferentes criterios:

- **Según el número de aminoácidos:** la cantidad de aminoácidos determina varios tipos:
  - **Oligopéptidos:** menos de 30 aminoácidos.
  - **Polipéptidos:** entre 30 y 100 aminoácidos.
  - **Proteínas:** más de 100 aminoácidos.
- **Presencia de grupos prostéticos:** dependiendo de si contienen, además de aminoácidos, los denominados grupos prostéticos (glúcidos, lípidos, metales, etc.), que contribuyen a la actividad funcional; se diferencian los siguientes tipos de proteínas:
  - **Holoproteínas:** contienen aminoácidos solamente.
  - **Heteroproteínas:** incluyen otras biomoléculas como grupos prostéticos. Por ejemplo, glucoproteínas, lipoproteínas, etc.
- **Síntesis biológica de aminoácidos:** en función de si el organismo humano puede sintetizarlos o no.
  - Los **aminoácidos esenciales** no son sintetizados y deben obtenerse a través de la dieta. Una dieta tiene un alto valor biológico cuando muestra un elevado contenido en aminoácidos esenciales.
  - Los **aminoácidos no esenciales** pueden ser sintetizados por el organismo.

Funciones

Las proteínas desarrollan las siguientes especializaciones:

- **Estructural:** forman parte de las estructuras biológicas: membranas celulares, cartílagos y huesos (colágeno), uñas y cabello (queratina).
- **Catalítica:** las enzimas son proteínas que aceleran las reacciones químicas.
- **Contráctil:** actina, miosina, troponina.
- **Protectora:** anticuerpos (Ig), proteínas que intervienen en la hemostasis sanguínea (fibrinógeno, plasminógeno, factores de la coagulación, etc.).
- **Transportadora:** a través de las membranas celulares o por la sangre (albúmina, lipoproteínas, hemoglobina, etc.).
- **De reserva:** ferritina (reserva de hierro celular).
- **Hormonal:** algunas hormonas son de naturaleza proteica (insulina, hormona paratiroidea, glucagón).
- **De receptor:** proteínas situadas en las membranas celulares que actúan como receptores de hormonas, factores de crecimiento, fármacos.
- **Toxinas:** proteínas sintetizadas por algunas bacterias (difteria, tétanos, *Vibrio cholerae*).

Estructura

Las proteínas pueden adoptar varios niveles de estructura:

- **Primaria:** es la secuencia (orden y tipos) de aminoácidos que constituye el esqueleto covalente. Viene determinada por la información genética contenida en el ADN. Por ejemplo, serina-alanina-ácido glutámico-glutamina (Ser-Ala-Glu-Gln).
- **Secundaria:** ordenamiento espacial de los aminoácidos próximos entre sí. Los puentes de hidrógeno son los enlaces que estabilizan mayormente esta estructura, que puede ser de dos tipos:
  - **Lámina plegada beta:** dos o más dominios de la proteína se sitúan formando un zigzag en sentido paralelo o antiparalelo (por ejemplo, la fibrina).
  - **Hélice alfa:** la cadena se enrolla alrededor de un cilindro imaginario (por ejemplo, la queratina).
- **Terciaria:** hace referencia al ordenamiento espacial de aminoácidos alejados entre sí. Hace referencia a la disposición general de la proteína (conformación). Estos plegamientos requieren diferentes tipos de enlaces (mencionados más abajo). Existen dos tipos de estructura terciaria:
  - **Estructura fibrosa:** las proteínas que adoptan esta estructura se denominan **fibrosas.** Suelen tener las siguientes características:
    - › Son muy resistentes.
    - › Son insolubles en agua.
    - › Tienen función estructural.

    El colágeno es una proteína fibrosa. Es la base del tejido conjuntivo.
  - **Estructura globulosa:** las proteínas que adoptan esta estructura se denominan **globulosas.** Se caracterizan por:
    - › Ser solubles en agua.
    - › Tener funciones dinámicas: enzimática, de transporte, hormonal.

    Son proteínas globulosas la mayoría de las enzimas, los anticuerpos, la albúmina, la hemoglobina, etc. **(Figura 3.1)**.

- **Cuaternaria:** define la relación entre las diferentes cadenas de una proteína polimérica (formada por más de una subunidad). Por ejemplo, la hemoglobina.

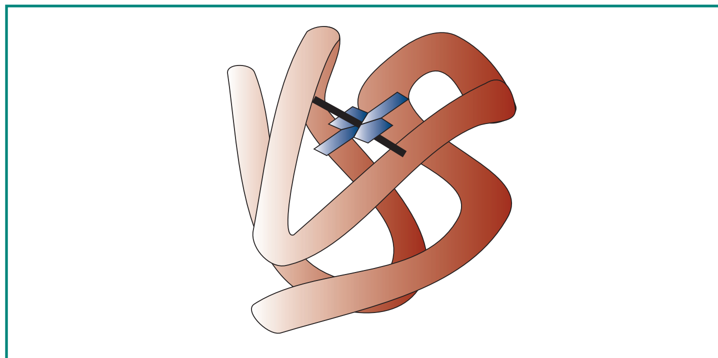


Figura 3.1. Estructura de la hemoglobina.

Las estructuras terciaria y cuaternaria son posibles gracias al establecimiento de diferentes tipos de enlaces: puentes de azufre (enlace covalente), interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, etc.

La **desnaturalización** de las proteínas consiste en la rotura de los enlaces intermoleculares de las proteínas que configuran la estructura secundaria, terciaria, y, si se da el caso, cuaternaria. Como consecuencia, estas vuelven a su estructura primaria (secuencia de aminoácidos) y pierden su función. Hay diferentes causas de desnaturalización: aumento de la temperatura, variaciones de pH, etc.

Péptidos de importancia biológica

Algunos péptidos de importancia para el organismo son la vasopresina, la oxitocina, la hormona estimulante de melanocitos (MSH), la hormona adenocorticotrópica (ACTH), la hemoglobina, las encefalinas y el glutatión.

Enzimas

Las **enzimas** son proteínas que actúan como catalizadores de diversas reacciones químicas, es decir, aceleran las reacciones que tienen lugar en el organismo. Las enzimas disminuyen la energía de activación o energía necesaria para que se produzca una reacción. Una enzima proporciona un ambiente específico, el centro activo, donde una reacción puede transcurrir a mayor velocidad. Las enzimas alteran velocidades de reacción, pero no modifican equilibrios de reacción.

Entre las características de las enzimas, pueden citarse las siguientes:
- **Catalizadores de reacciones biológicas:** aumentan su velocidad.
- **Elevada especificidad:** se unen de forma específica a un sustrato o ligando.
- **Unión del ligando:** se une al centro activo de la enzima.
- **Existencia de cofactores:** algunas enzimas requieren un cofactor para ser funcionales. Es posible diferenciar dos tipos de cofactores:
  - **Inorgánicos:** Fe^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}.
  - **Orgánicos:** proceden de vitaminas. Por ejemplo, NAD^{+}, FAD^{+}, también denominados coenzimas.
- **Termolabilidad:** factores como el pH y la temperatura afectan a la velocidad de la reacción.

Tipos de reacciones

Las reacciones bioquímicas pueden agruparse desde un punto de vista energético en dos grandes tipos:
- **Exergónicas:** desprenden energía. Los productos (C y D) son menos energéticos que los sustratos (A y B). Son espontáneas y pueden producirse a velocidad lenta:



$$A + B \rightleftharpoons C + D + \text{energía}$$

- **Endergónicas:** necesitan aporte de energía para desarrollarse. En este caso, los productos son más energéticos que los sustratos. Requieren mecanismos que las impulsen. En el organismo, el enlace más habitualmente utilizado como depósito de energía libre es el del ATP. La rotura por hidrólisis de este enlace libera en condiciones estándar 7,3 kcal/mol, y esta energía puede ser utilizada por el organismo. Las células realizan trabajo constantemente. Precisan energía para mantener sus estructuras altamente organizadas, sintetizar los componentes celulares, generar corrientes eléctricas, así como para muchos otros procesos. Estas transformaciones de energía biológicas obedecen las leyes de la termodinámica:



$$A + B + \text{energía} \rightleftharpoons C + D$$

Especificidad y clasificación enzimática

La especificidad de las enzimas radica en el llamado **centro activo,** región de la enzima que contacta con el sustrato. La especificidad varía bastante de unas enzimas a otras; algunas son específicas para una determinada reacción, mientras que otras pueden catalizar varias.

Según el **tipo de reacciones** que catalizan, las enzimas se clasifican en:
- **Oxidorreductasas:** catalizan reacciones de oxidorreducción o redox. Precisan la colaboración de las coenzimas de oxidorreducción (NAD, FAD, NADP). Ejemplos: deshidrogenasas, peroxidasas.
- **Transferasas**: transfieren grupos activos (obtenidos de la ruptura de ciertas moléculas) a otras sustancias receptoras. Suelen actuar en procesos de interconversión de monosacáridos, aminoácidos, etc. Ejemplos: transaminasas.
- **Hidrolasas:** catalizan reacciones de hidrólisis (ruptura de enlaces mediante la incorporacion del H_2O). Actúan en la digestión de los alimentos, previamente a otras fases de su degradación. La palabra hidrólisis se deriva de hidro → 'agua' y lisis → 'disolución'. Ejemplos: glucosidasas, lipasas, proteasas.
- **Liasas:** catalizan reacciones en las que se eliminan o añaden dobles enlaces. Ejemplos: liasas.
- **Isomerasas:** catalizan cambios de posición de un átomo o grupo en determinada molécula obteniendo formas isoméricas. Suelen actuar en procesos de interconversión. Ejemplo: epimerasas.
- **Ligasas:** catalizan la degradación o síntesis de los enlaces denominados "fuertes" mediante el acoplamiento a moléculas de alto valor energético como el ATP. Ejemplos: sintetasas, carboxilasas.

En función de su **procedencia,** las enzimas son diferenciadas en dos tipos:
- **Proenzimas:** enzimas sintetizadas en forma inactiva. La forma activa se consigue mediante la rotura de algunos enlaces covalentes entre algunos aminoácidos.
  El pepsinógeno es una proenzima secretada por el estómago que, en presencia de ácido clorhídrico, se activa transformándose en pepsina.



Esta enzima hidroliza los péptidos contenidos en el bolo alimenticio. Las enzimas pancreáticas también se secretan en forma de proenzimas. También los factores de coagulación tienen este efecto de activación en cascada.

- **Isoenzimas:** son enzimas diferentes (desde el punto de vista químico, físico e inmunológico) que catalizan reacciones químicas iguales, pero en distintos tejidos. Son reacciones reversibles y, por tanto, cada isoenzima puede tener mayor o menor afinidad por el sustrato o por el producto, en función del sentido de la reacción.
  Pueden proceder de un mismo gen y ser modificadas postraducción, o provenir de genes distintos.
  Son importantes en el diagnóstico clínico de ciertas patologías, ya que su distribución específica en determinados tejidos permite diagnosticar el daño de estos cuando parecen en sangre. Tal es el caso del lactato deshidrogenasa (LDH) y de la creatinquinasa (LDH), ampliamente utilizadas en el diagnóstico del infarto de miocardio.

Factores que afectan a la actividad enzimática

La funcionalidad de las enzimas, como proteínas que son, y de los procesos que llevan cabo depende de determinadas condiciones, como las que se explican a continuación:

- **Temperatura:** su incremento produce una mayor movilidad y energía cinética de las moléculas; por tanto, aumenta la velocidad de reacción. Un incremento excesivo provoca que las enzimas se desnaturalicen y que la velocidad de reacción decrezca rápidamente.
- **pH:** cada enzima muestra una velocidad de reacción máxima a un determinado valor de pH. Variaciones en este pH pueden implicar desnaturalización.

Recuerda

- Es importante que sepas el rango de pH fisiológico: 7,35-7,45.

- **Concentración de enzima:** a mayor concentración de enzima, mayor velocidad de reacción.
- **Concentración de sustrato:** a mayor concentración de sustrato, mayor velocidad de reacción. Cuando la concentración de sustrato es tal que se produce saturación de la enzima, la velocidad de reacción no puede crecer más **(Figura 3.2)**.

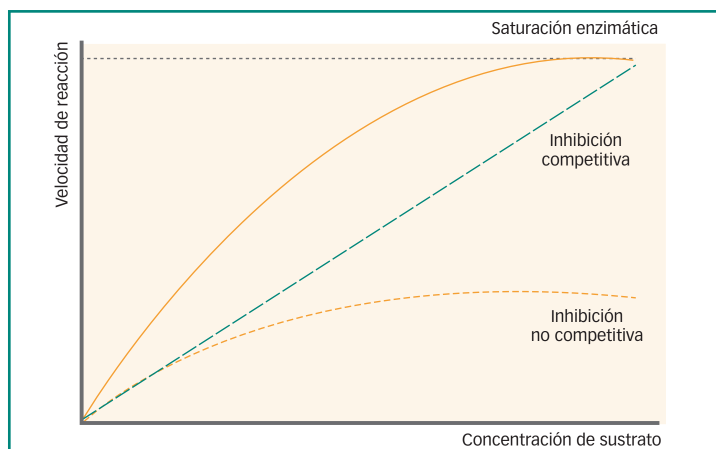


Figura 3.2. Cinética enzimática e inhibición reversible.

- **Inhibición enzimática:** esta inhibición puede ser de dos tipos:
  - **Irreversible:** el inhibidor enzimático bloquea el centro activo de la enzima, alterando su actividad de forma irreversible. La reacción no podrá volver a realizarse hasta que se sinteticen nuevas enzimas. Por ejemplo, ácido acetilsalicílico (AAS).
  - **Reversible:** en esta inhibición se conocen dos mecanismos diferentes **(Figura 3.3)**:
    - **Competitiva:** el inhibidor compite con el sustrato para unirse al centro activo de la enzima. Esto disminuye la afinidad por el sustrato, pero no la velocidad máxima de la reacción. Si crece la concentración de sustrato, se restituye la cinética normal de la reacción.
    - **No competitiva:** el inhibidor se une a un punto situado fuera del centro activo, modificando reversiblemente la estructura terciaria y bloqueando la acción catalítica, lo que provoca la disminución de la velocidad de la reacción, ya que baja la dotación de enzimas activas.
      En este caso, no se aminora la afinidad entre la enzima y el sustrato. Para que se restituya la cinética normal de la reacción, el inhibidor debe dejar de actuar.

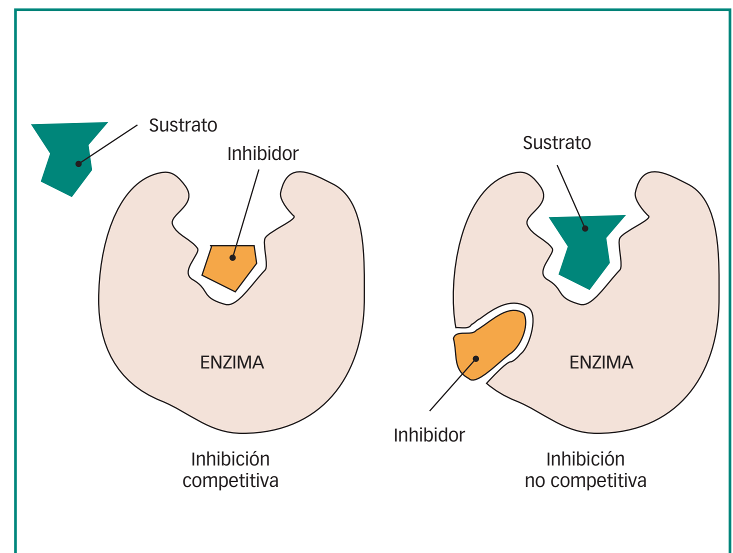


Figura 3.3. Inhibición enzimática reversible.

Regulación de la actividad enzimática

La regulación de la actividad enzimática tiene lugar mediante los siguientes mecanismos:

- **Enzimas alostéricas:** se encuentran en la etapa limitante de la velocidad de una ruta metabólica. Esta etapa suele ser muy poco reversible y tiene el objetivo de evitar la formación de un exceso de producto final. Estas enzimas, aparte de tener un centro activo, poseen lo que se denomina centro alostérico. A este centro se unen efectores positivos (que la activan) y efectores negativos (que la inhiben), según la necesidad de productos finales.
- **Inhibición por *feedback* o por producto:** el producto final inhibe a la primera enzima de la ruta metabólica. La finalidad es limitar la producción de producto final.
- **Síntesis de la enzima:** se aumenta o disminuye la síntesis de la enzima que cataliza la reacción. De esta manera, si la concentración de enzima es mayor, la velocidad de la reacción también lo será.

Glúcidos

Los **glúcidos** son las moléculas orgánicas más abundantes sobre la Tierra. Son principios inmediatos formados por C, H y O. Desempeñan una gran variedad de funciones en los organismos vivos; por ejemplo, son los principales proveedores de energía de las células.

Monosacáridos

La célula obtiene la mayoría de la energía inmediata que necesita a partir de los monosacáridos. Forman parte de otras moléculas más complejas, como ácidos nucleicos, ATP y otros nucleótidos.

Los siguientes son los glúcidos más sencillos:
- Glucosa.
- Galactosa.
- Fructosa.

Clasificación

Los monosacáridos se agrupan en función de su composición química y del número de carbonos que poseen.

Según su grupo funcional, los monosacáridos se clasifican en:
- **Aldosas:** tienen un grupo aldehído (grupo -CHO) en el extremo de la cadena.
- **Cetosas:** tienen un grupo cetónico (grupo -C=O) en el interior de la cadena.

Según los **átomos de carbono** que tienen, se diferencian las **triosas** (3C), **tetrosas** (4C), **pentosas** (5C) o **hexosas** (6C).

Propiedades químicas

Los grupos funcionales aldehído y cetónico hacen que los monosacáridos sean muy reductores, es decir, que puedan ceder átomos de hidrógeno (en definitiva, energía).

La **estereoisomería** (isomería de posición en el espacio) viene determinada por los carbonos asimétricos. Un **carbono asimétrico** es aquel que tiene las cuatro valencias compartidas con cuatro elementos diferentes. Este hecho posibilita la existencia de moléculas con la misma fórmula empírica, pero con conformación espacial diferente.

La molécula representada en la **Figura 3.4** muestra las siguientes características:
- Es una aldosa, porque contiene el grupo aldehído (-CHO).
- Tiene dos carbonos asimétricos (marcados con un asterisco). La diferente distribución de los elementos unidos a los carbonos asimétricos origina dos moléculas distintas, que, aunque tendrán una conformación espacial diferente, compartirán la misma fórmula empírica, es decir, serán moléculas **isómeras.**

Se han descrito diferentes tipos de estereoisomería, que se enumeran a continuación:
- **Enantiómeros o isómeros ópticos:** dos moléculas que presentan las siguientes características:
  - Son imágenes especulares. Sus carbonos asimétricos están representados de forma totalmente opuesta (por ejemplo, D-galactosa y L-galactosa).
  - Desvían la luz polarizada.
  - Cuando el último OH está a la derecha, son D-isómeros.
  - Si el último OH está a la izquierda, son L-isómeros.
  - El número de isómeros ópticos de una molécula es 2^n, siendo *n* el número de C asimétricos. La tetrosa representada en la **Figura 3.4** tiene cuatro isómeros ópticos (es decir, la misma fórmula empírica puede presentarse con cuatro configuraciones espaciales distintas, en función de la distribución de los carbonos asimétricos).
- **Diesteroisómeros:** dos moléculas con las siguientes características:
  - No tienen todos los C asimétricos con configuración opuesta. No son, por tanto, imágenes especulares.
  - Se diferencian en la configuración de más de un carbono asimétrico.
  - Cuando se diferencian solamente en la configuración de un carbono asimétrico, se denominan **epímeros.**

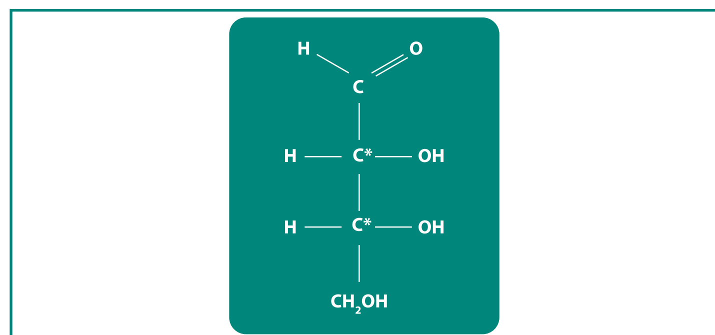


Figura 3.4. Aldosa.

La estructura más frecuente de los glúcidos no es lineal, sino que forman estructuras cíclicas:
- Las pentosas forman **furanosas** (forma pentagonal).
- Las hexosas constituyen **piranosas** (forma hexagonal) **(Figura 3.5)**.

Disacáridos

La unión de dos monosacáridos mediante un enlace glucosídico (covalente fuerte) representa un disacárido.

Los principales disacáridos son los siguientes:
- **Sacarosa:** glucosa + fructosa.
- **Lactosa:** glucosa + galactosa. Se encuentra en la leche de los mamíferos **(Figura 3.6)**.
- **Maltosa:** glucosa + glucosa. Aparece en vegetales, pero no libremente, sino formando parte del almidón.

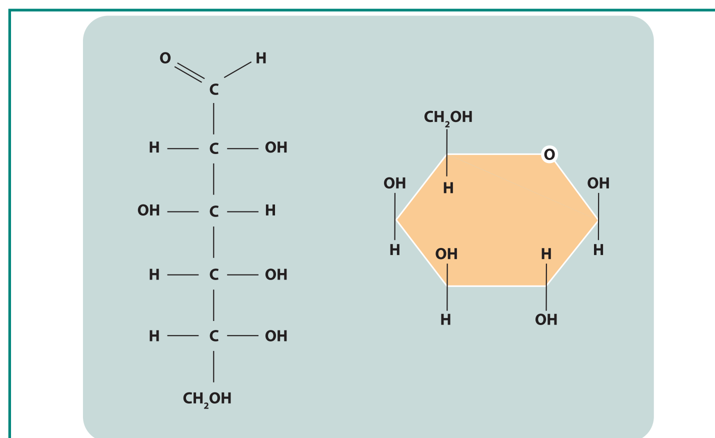


Figura 3.5. Estructura lineal y cíclica de la glucosa.



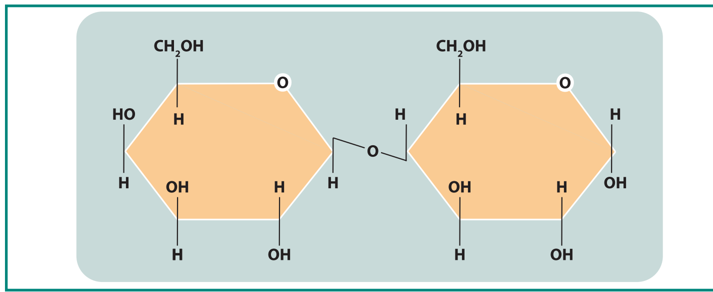


Figura 3.6. Lactosa.

La lactosa es degradada por una enzima, dando lugar a sus monosacáridos constituyentes. La galactosa, mediante dos reacciones metabólicas, se convierte en glucosa, la cual puede entrar en las diferentes rutas metabólicas.

La **intolerancia a la lactosa** es una alteración intestinal producida por el déficit de la enzima que rompe la lactosa (lactasa) en sus dos monosacáridos constituyentes. Como consecuencia, la lactosa se acumula en la luz intestinal y atrae gran cantidad de agua, debido a su fuerte efecto osmótico. Por este motivo, provoca un cuadro clínico caracterizado por distensión abdominal, náuseas y diarrea acuosa.

La **galactosemia** es una enfermedad hereditaria grave consecuencia de un déficit enzimático que impide la transformación de la galactosa en glucosa. El cuadro clínico propio es: vómitos, diarrea, esplenomegalia, ictericia, cataratas y retraso mental. Su tratamiento consiste en la eliminación dietética de alimentos con galactosa.

Polisacáridos

Son polímeros de monosacáridos unidos mediante enlaces glucosídicos.

Según su composición, los polisacáridos se clasifican en:

- **Homopolisacáridos:** compuestos por la misma unidad de monosacárido. Son los más abundantes en la naturaleza.
  Tienen dos funciones muy importantes:
  - **Reserva energética:** se acumulan en el citoplasma de ciertas células para utilizarlos cuando se necesiten:
    - **Glucógeno:** principal reserva glucídica humana. Se almacena sobre todo en las células hepáticas y musculares. Es un polímero de alfa-glucosa **(Figura 3.7)**.
    - **Almidón:** principal reserva de los vegetales. El organismo humano no puede sintetizarlo, pero al ser ingerido en la dieta es degradado y aprovechado para obtener energía.

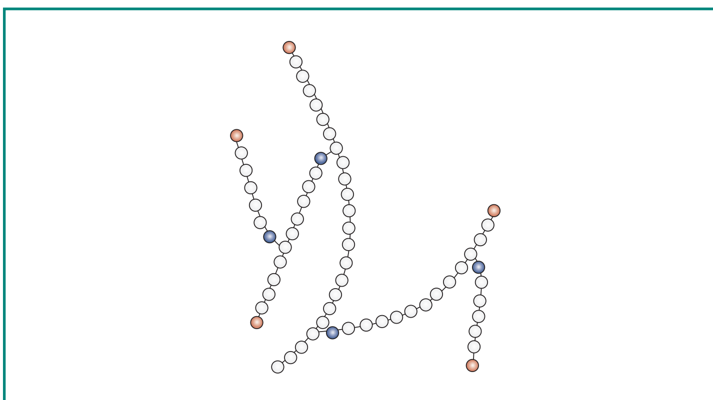


Figura 3.7. Estructura del glucógeno.

  - **Función estructural:** forman parte de las paredes celulares y de los tejidos de sostén de plantas y animales:
    - **Celulosa:** carece de valor energético para el organismo humano porque este no tiene la enzima necesaria para su degradación. Estimula el tránsito intestinal y favorece la evacuación. Es la conocida como fibra dietética.
    - **Quitina:** es un componente del caparazón de los artrópodos.
- **Heteropolisacáridos:** formados por unidades diferentes de monosacárido. Entre ellos, el ácido hialurónico, la heparina o la condroitina.

Lípidos

El grupo de los lípidos lo configura un conjunto muy heterogéneo de macromoléculas que tienen dos características en común:

- Son **apolares** (por tanto, insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos, como el éter o el cloroformo) o **anfipáticas.**
- Son **muy poco densos**.

Están formados por C, O y H; también pueden contener N, S y P.

Funciones

Los lípidos desarrollan varias especializaciones que se citan a continuación:

- **Estructural:** como componentes de las membranas celulares y de las membranas de los orgánulos subcelulares. Principalmente están constituidas por fosfolípidos y, en menor cantidad, por glucolípidos y colesterol.
- **Energética:** son las moléculas con mayor poder energético, ya que 1 g de lípido (9 kcal) genera aproximadamente el doble de calorías que 1 g de glúcido (4 kcal). Por este motivo suponen la principal reserva energética del organismo (triglicéridos almacenados en el tejido adiposo).
- **Transportadora:** forman parte del principal sistema de transporte de sustancias apolares a través de los fluidos biológicos polares, en forma de lipoproteínas. Por ejemplo, HDL, VLDL, QM, LDL, etc.
- **Biocatalizadora:** facilitan las reacciones celulares en los seres vivos. Por ejemplo, vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y hormonas esteroideas.

Clasificación

En función de su composición y estructura, los lípidos se pueden clasificar en tres grupos:

- **Ácidos grasos:** existen saturados e insaturados (según posean o no dobles enlaces).
- **Lípidos con ácidos grasos:** se agrupan en:
  - **Simples:** son los triglicéridos y las ceras.
  - **Compuestos:** son los fosfolípidos y los glucolípidos.
- **Lípidos sin ácidos grasos:** se reúnen en tres grupos:
  - **Esteroides** (colesterol y sus derivados): son las hormonas sexuales, las hormonas de la corteza adrenal y las sales biliares.
  - **Vitaminas liposolubles:** A, D, E y K.

Recuerda

- La grasa KEDA en las cartucheras.

  - **Hormonas liposolubles** (prostaglandinas).

Ácidos grasos

Son ácidos orgánicos con un elevado número de átomos de carbono en su cadena hidrocarbonada (esta cadena es casi siempre par y tiene entre 14 y 22 carbonos). Los ácidos grasos son moléculas anfipáticas (**Figura 3.8**). Tienen una zona hidrófila, constituida por el grupo -COOH, que es la cabeza polar (*en rojo*), y una zona hidrófoba (o cola apolar) debido a la cadena carbonada. Algunos son esenciales para los mamíferos: linoleico y linolénico (ambos insaturados).

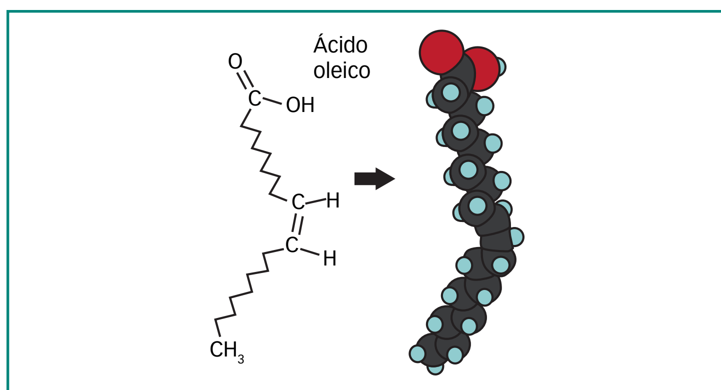


Figura 3.8. Ácido graso: molécula anfipática.

Los ácidos grasos pueden ser de dos tipos:
- **Saturados:** se caracterizan por:
  - Todos los enlaces entre los átomos de carbono son simples.
  - Acostumbran a ser sólidos a temperatura ambiente (punto de fusión elevado).

  La mayoría de las grasas de origen animal son saturadas. Por ejemplo, palmitato (16C).
- **Insaturados:** sus rasgos identificativos son:
  - Contienen algunos enlaces entre átomos de carbono que no son simples, sino dobles y triples.
  - Acostumbran a ser líquidos a temperatura ambiente (punto de fusión más bajo).

  La mayoría de las grasas de origen vegetal son insaturadas. Por ejemplo, oleico, linoleico y linolénico.

Lípidos con ácidos grasos

Se clasifican en simples y compuestos y se describen los tipos siguientes:
- **Triglicéridos (TAG):** muy abundantes. Sirven de reserva energética y proporcionan aislamiento térmico. Están compuestos por tres ácidos grasos y una molécula de glicerol (un alcohol de 3C). Por ejemplo, los triglicéridos contenidos en los adipocitos.
- **Ceras:** poca importancia funcional para el ser humano (constituyen una capa protectora para el pelo y la piel). Formados por un ácido graso y un alcohol.
- **Fosfolípidos:** de gran importancia fisiológica por ser componentes estructurales de las membranas celulares (bicapa lipídica, teoría de la membrana fluida). Están constituidos por dos ácidos grasos, un glicerol y un ácido fosfórico (o fosfato). Son sustancias anfipáticas y, por tanto, en una solución acuosa forman micelas o bicapas lipídicas.
- **Glucolípidos:** formados por una porción lipídica unida covalentemente (fuerte) a una glucídica. Son componentes importantes de las membranas celulares. Constituyen el glucocálix (reconocimiento celular, grupo sanguíneo).

Lípidos sin ácidos grasos

- **Esteroides:** el principal es el colesterol, que desarrolla muchas funciones, entre ellas, las siguientes:
  - Forma parte de las membranas celulares.
  - Es componente de las lipoproteínas.
  - Es precursor de distintas sustancias:
    - Hormonas sexuales: testosterona, estrógenos y progesterona.
    - Hormonas suprarrenales: aldosterona y cortisol.
    - Sales biliares: sintetizadas en el hígado y excretadas al intestino en la bilis. Son emulsionantes de los lípidos ingeridos, favoreciendo su absorción.
    - Vitamina D o colecalciferol: el paso de colesterol a vitamina D requiere luz ultravioleta (se produce en la piel).

  El colesterol en el cuerpo humano puede provenir de:
  - Alimentación (huevos, mantequilla, queso, etc.).
  - Síntesis endógena en el hígado a partir de acetil-CoA.

Enzima a recordar: HMG-CoA reductasa - diana terapéutica de las estatinas.

  El colesterol no circula libremente en sangre, sino formando parte de las lipoproteínas.
- **Vitaminas liposolubles:** no provienen del colesterol. Necesitan de las sales biliares para ser absorbidas por el intestino (por ejemplo, vitaminas K, A y E).
- **Prostaglandinas (PG):** esta familia aparece en una gran variedad de tejidos y está implicada en una amplia gama de funciones celulares y tisulares, como inducir contracciones uterinas durante el parto, así como en otros músculos lisos (vasos, etc.).

  También eleva la temperatura corporal y causa inflamación y dolor.
  - **Tromboxanos (TXA):** producidos por las plaquetas. Actúan en la formación de coágulos sanguíneos y en la reducción del flujo sanguíneo hacia el sitio de un coágulo.
  - **Leucotrienos (LKT):** encontrados por primera vez en los leucocitos, son poderosas señales biológicas. Por ejemplo, inducen la contracción del músculo que recubre las vías aéreas del pulmón.

Lipoproteínas

Son macromoléculas formadas por una porción lipídica y una proteica, unidas covalentemente (**Tabla 3.1**). La porción lipídica (núcleo o *core*) está constituida sobre todo por triglicéridos y, en menor cantidad, por fosfolípidos y colesterol. La porción proteica la constituyen un grupo de proteínas llamadas Apo (porque se encuentran "en APOsición", es decir, en la superficie de la lipoproteína. Su función es transportar los lípidos (hidrofóbicos) a través del torrente sanguíneo.

–	DENSIDAD		+
QM	VLDL	LDL	HDL
+	% lípidos		–

Tabla 3.1. Lipoproteínas.

Según su **densidad,** las lipoproteínas se dividen en:
- **QM (quilomicrones):** son las de menor densidad. Contienen en su mayoría lípidos (triglicéridos), de ahí que sean tan poco densos. Su función biológica es el transporte de las grasas exógenas (procedentes de



la dieta). Los productos resultantes de la hidrólisis intestinal de los lípidos son absorbidos por los enterocitos. En el interior de estos se combinan con proteínas específicas formando los quilomicrones, los cuales, debido a su gran tamaño, no pueden pasar al torrente sanguíneo, por lo que pasan a la linfa. A través de la linfa llegan a la circulación sanguínea y de aquí al tejido adiposo o muscular, donde las lipasas los hidrolizan para extraer la porción lipídica y almacenarla. Finalmente, los restos o remanentes de QM son absorbidos por el hígado.
- **VLDL** (lipoproteínas de muy baja densidad): tienen una elevada cantidad de lípidos (triglicéridos). Se sintetizan en el hígado. Su función biológica es el transporte de las grasas endógenas. Los hepatocitos pueden sintetizar triglicéridos a partir de acetil-CoA. Son vertidas al torrente sanguíneo para llegar a los tejidos periféricos y someterse al mismo proceso que los quilomicrones.
- **LDL** (lipoproteínas de baja densidad): se dirigen desde el hígado a los tejidos periféricos, realizan el denominado transporte anterógrado del colesterol. Cuando se encuentran en exceso, depositan el colesterol en las paredes de las arterias, favoreciendo la ateromatosis (acúmulo de grasa). Por este motivo, son popularmente conocidas como "colesterol malo".
- **HDL** (lipoproteínas de alta densidad): se dirigen desde los tejidos periféricos hacia el hígado, realizan el denominado transporte retrógrado del colesterol. Transportan hacia el hígado el colesterol acumulado en las paredes de los vasos. Por eso también son conocidas como "colesterol bueno".

Ácidos nucleicos

Los nucleótidos desempeñan una amplia variedad de funciones en el metabolismo celular:
- Garantizan los intercambios energéticos en la célula. Por ejemplo, ATP, GTP.
- Actúan como señales químicas en los sistemas celulares, en respuesta a hormonas y otros estímulos extracelulares. Por ejemplo, AMPc, GMPc.
- Son componentes estructurales de algunos cofactores enzimáticos e intermediarios metabólicos. Por ejemplo, NAD, NADP, FAD.
- Son los constituyentes de los ácidos nucleicos: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), que son los depositarios moleculares de la información genética.

La estructura de cada una de las proteínas y, en último término, de todas las biomoléculas y de cada uno de los componentes celulares, es producto de la información programada en la secuencia de nucleótidos de la célula (ADN). La capacidad de almacenar y de transmitir información genética de una generación a la siguiente es un requisito básico de la vida.

Los ácidos nucleicos son polímeros de unas unidades básicas denominadas nucleótidos, los cuales están formados por tres moléculas diferentes:
- **Pentosa**: cada ácido nucleico contiene una pentosa característica.
  - **Ribosa** (ARN).
  - **Desoxirribosa** (ADN).
- **Base nitrogenada:** las derivadas de la purina son adenina y guanina; las que derivan de la pirimidina son timina, uracilo y citosina.
  - **ADN:** A, G, C y T
  - **ARN:** A, G, C y U
- **Ácido fosfórico.**

La molécula de nucleótido sin el grupo fosfato se denomina **nucleósido.**

Recuerda

- Mnemotecnia: un **á**n**g**el es un ser **puro**.
  Las **bases púricas** son: **a**denina y **g**uanina.

Diferencias entre ADN y ARN

Los ácidos nucleicos del organismo son el ADN y el ARN. Cada uno de ellos tiene unas características propias, que se detallan en la Tabla 3.2.

CARACTERÍSTICAS	ADN	ARN
Pentosa	Desoxirribosa	Ribosa
Base nitrogenada	No tiene uracilo	No tiene timina
Longitud	Larga	Corta
Tipo de molécula	Doble cadena	Cadena sencilla
Localización celular	Núcleo (cromosomas)	Núcleo y citoplasma
Estabilidad	Mayor (secundario a la doble hélice)	Menor

Tabla 3.2. Comparación entre ADN y ARN.

ADN

En 1953, Watson y Crick postularon un modelo tridimensional para la estructura del ADN que tenía en cuenta todos los datos disponibles. Este modelo consiste en dos cadenas helicoidales enrolladas alrededor del mismo eje, formando una doble hélice dextrógira.

Ambas cadenas son complementarias y antiparalelas y se unen mediante puentes de hidrógeno, que se establecen específicamente entre bases complementarias (adenina y timina, citosina y guanina).

La estructura de Watson y Crick se conoce también como forma B del ADN. La forma B es la estructura más estable que puede adoptar un ADN de secuencia al azar en condiciones fisiológicas, y es el punto de referencia estándar en los estudios sobre las propiedades del ADN. Las formas A y Z del ADN son dos variantes estructurales.

El ADN contiene la información genética, que tiene que pasar de una generación a otra. Por ello tiene que duplicarse. Este proceso es denominado **replicación.**

La **replicación semiconservativa,** según el modelo de Watson y Crick, es el proceso de duplicación del material genético que tiene lugar durante la división celular. Este modelo postula que el ADN se separa en sus dos cadenas constituyentes y cada una de estas sirve como molde para la síntesis de una cadena complementaria. El resultado es la obtención de dos moléculas de ADN bicatenarias (formada cada una de dos cadenas).

La información del ADN es expresada en forma de proteínas. El proceso de expresión genética consta de dos etapas:
- **Transcripción:** paso de ADN a ARN mensajero. Ocurre en el núcleo (Figura 3.9).

- **Traducción:** el ARN mensajero sale del núcleo, y en el citosol, gracias a la acción de los ribosomas (libres o del retículo endoplasmático rugoso, RER), da lugar a una proteína.

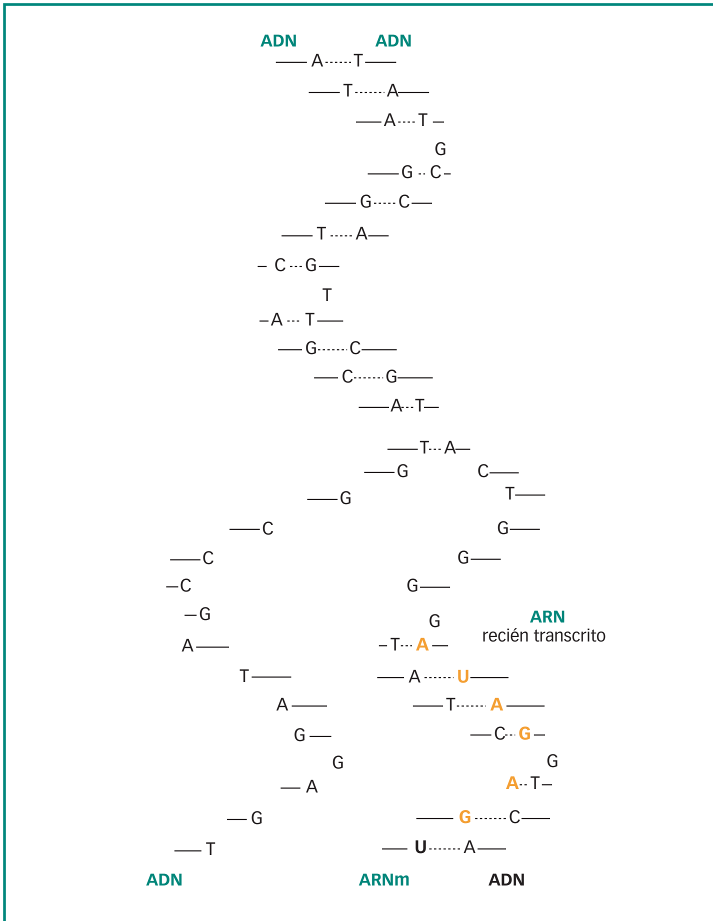


Figura 3.9. Transcripción.

Así pues, el proceso general de la expresión de un gen puede esquematizarse como se representa en la **Figura 3.10**.

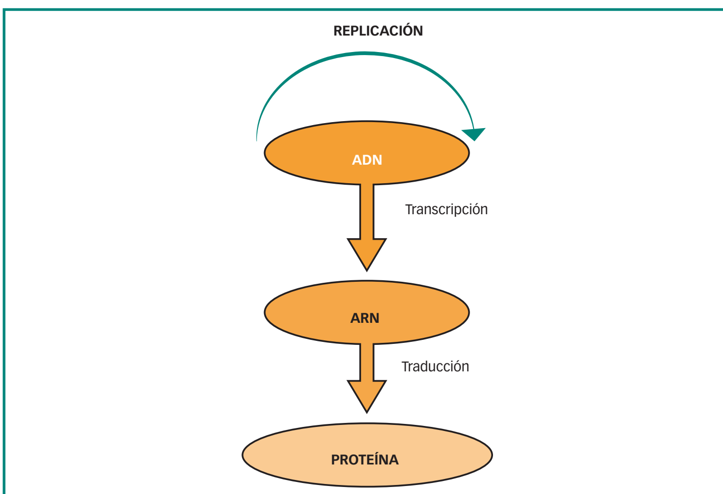


Figura 3.10. Proceso general de la expresión de un gen.

Existen tres clases principales de ARN:

- El **ARN mensajero (ARNm):** codifica la secuencia de aminoácidos de uno o más polipéptidos especificados por un gen o por un conjunto de genes.
- El **ARN de transferencia (ARNt):** lee la información codificada en el ARNm y transfiere el aminoácido adecuado a la cadena polipeptídica en crecimiento durante la síntesis proteica.
- Las **moléculas de ARN ribosómico (ARNr):** forman parte de los ribosomas, las complejas maquinarias celulares que sintetizan las proteínas.

Muchos otros ARN especializados tienen funciones reguladoras o catalíticas o son precursores de las tres clases principales de ARN.

Nucleótidos en forma libre con capacidad funcional

Existen también nucleótidos que no son componentes de los ácidos nucleicos:

- **Mensajeros intracelulares:** AMPc, GMPc.
- **Transportadores de energía química de una reacción a otra:** ATP, GTP.
- **Coenzimas:** NADPH, FADH2, NADH.

Vitaminas

Las vitaminas son compuestos heterogéneos imprescindibles para la vida, ya que, al ingerirlos de forma equilibrada y en dosis esenciales, promueven el correcto funcionamiento fisiológico del ser humano. La mayoría de las vitaminas no pueden ser elaboradas por el organismo (nutrientes esenciales), por lo que este debe obtenerlas a través de la ingesta equilibrada de alimentos naturales que las contienen. Las vitaminas son nutrientes que actúan como catalizadoras de todos los procesos fisiológicos (directa e indirectamente) aportando las coenzimas necesarias para la correcta actividad enzimática.

Vitaminas liposolubles

Las vitaminas liposolubles se desarrollan en la **Tabla 3.3**. Sus propiedades son:

- Son liposolubles. Facilidad para acumularse en los tejidos.
- No se pueden excretar (o su excreción es mínima) a través de la orina.
- Se acumulan en el organismo.
- Tanto el déficit como la ingesta excesiva pueden tener consecuencias nefastas.

Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles se desarrollan en la **Tabla 3.4**. Sus propiedades son:

- Hidrosolubles.
- Se excretan fácilmente a través de la orina.
- No se acumulan en el organismo.
- Patología derivada de su déficit. Es raro encontrar intoxicaciones por hipervitaminosis.

Vitaminoides

- **Carnitina,** considerada anteriormente una vitamina, se demostró que el cuerpo humano podía sintetizarla a partir de aminoácidos esenciales como la lisina y la metionina. Fundamental para la correcta degradación de ácidos grasos en la célula, ya que facilita su transporte hasta el interior de las mitocondrias.



NOMBRE	VITÁMEROS	DIANA METABÓLICA	DÉFICIT	EXCESO
Vitamina A	Retinol	Funcionalidad bastones retinianos	Nictalopía	Hipervitaminosis A
Vitamina D	Colecalciferol (D_3)	Osteoblastos	Osteomalacia y raquitismo	Hipervitaminosis D
Vitamina E	Tocoferol	Antioxidante	-	-
Vitamina K	Filoquinona	Síntesis factores de coagulación (II, VII, IX, X)	Diátesis hemorrágica	Corrección de la coagulación en pacientes en tratamiento con warfarina

Tabla 3.3. Vitaminas liposolubles.

NOMBRE	VITÁMEROS	DIANA METABÓLICA	DÉFICIT	EXCESO
Vitamina B_1	Tiamina	Piruvato deshidrogenasa (Pyr DH)	Beriberi Encefalopatía de Wernicke-Korsakoff	-
Vitamina B_2	Riboflavina	Síntesis cofactor FADH2	-	-
Vitamina B_3	Niacina	Síntesis cofactores NADPH y NADH	Pelagra	-
Vitamina B_5	Ácido pantoténico	Síntesis coenzima A	-	-
Vitamina B_6	Piridoxina	Cofactor de las transaminasas	Neuropatía	-
Vitamina B_7	Biotina	Cofactor de las carboxilasas	Dermatitis	-
Vitamina B_9	Ácido fólico	Síntesis ADN Factor madurativo	Anemia megaloblástica Defectos del tubo neural	-
Vitamina B_{12}	Hidroxocobalamina	Síntesis ADN Factor madurativo	Anemia megaloblástica	-
Vitamina C	Ácido ascórbico	Síntesis colágeno	Escorbuto	-

Tabla 3.4. Vitaminas hidrosolubles.

3.3. Cuadro resumen

La composición química del cuerpo humano puede esquematizarse como se representa en la **Figura 3.11**.

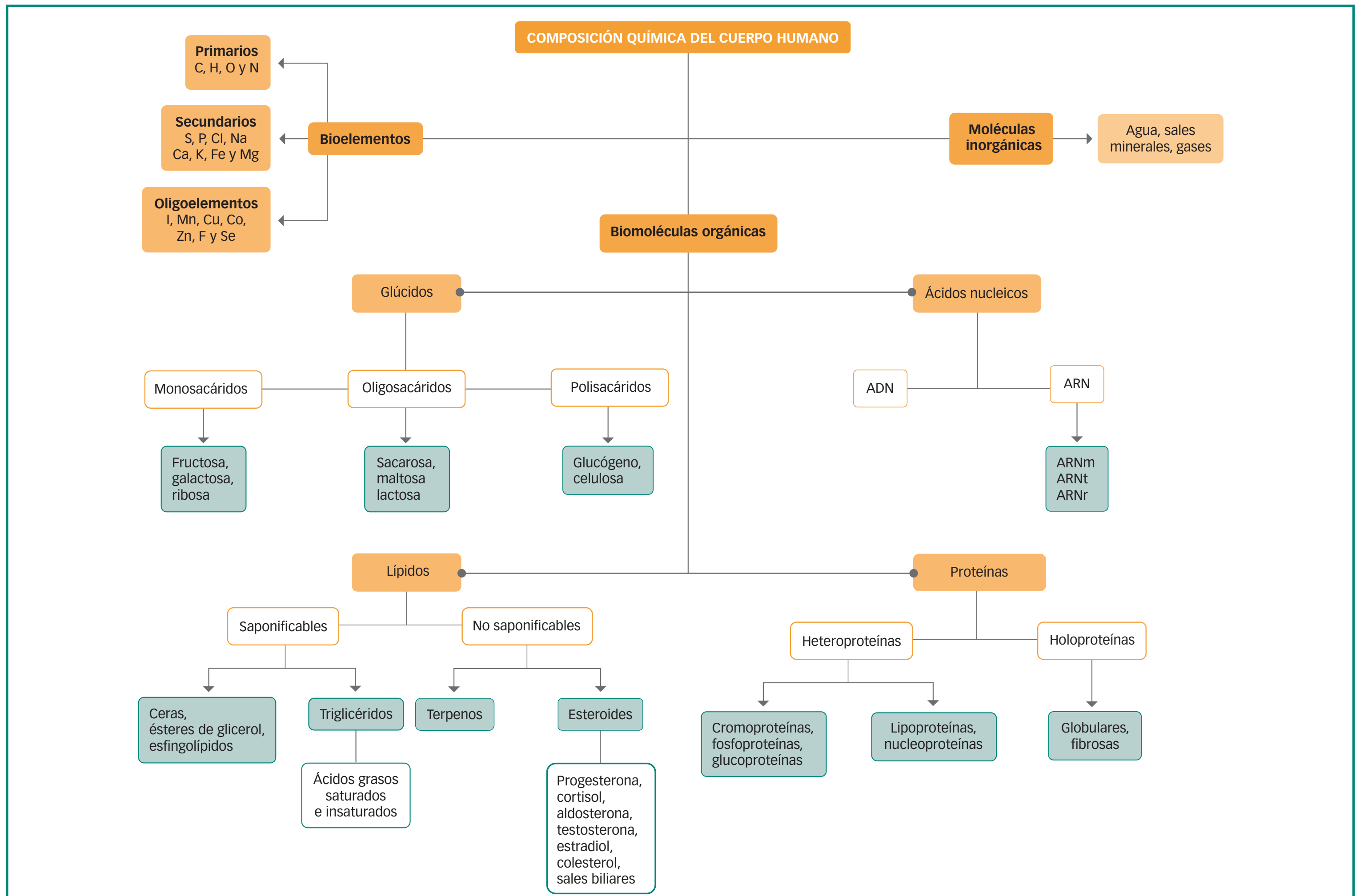
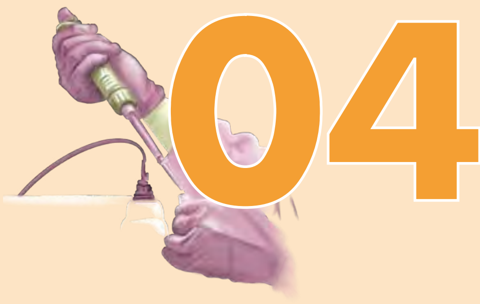


Figura 3.11. Composición química del cuerpo humano.



04 Hemoglobina

Orientación MIR

Tema fundamental en el MIR, presencia de conocimientos transversales aplicables a otras asignaturas (neumología, hematología, pediatría, obstetricia).

Preguntas MIR

- MIR 20-21, 27

Conceptos clave

- El O_2 viaja, a través del torrente sanguíneo, un 96-99% unido a la molécula de Hb y el 1-4% restante libre y/o disuelto en el plasma.
- El CO_2 viaja, a través del torrente sanguíneo, un 70% en forma de HCO_3^-, un 20% unido a la molécula de Hb (carbamino-Hb), y un 10% libre y/o disuelto en el plasma.
- La molécula de Hb es una proteína con estructura cuaternaria, constituida por cuatro subunidades (tetrámero).
- Cada subunidad (o "globina"), contiene un grupo hemo con el ion Fe^{2+}, con capacidad para unir, de manera reversible, el O_2.
- Su función es transportar el O_2 desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, y el CO_2 desde los tejidos hasta los pulmones, donde es eliminado.
- Los factores alostéricos negativos de la molécula de Hb son el CO_2, los H^+ (o el pH), el 2,3-bisfosfoglicerato y la temperatura.
- Los H^+ (o el pH) son los responsables del denominado Efecto Bohr.
- Si la curva de disociación de la Hb se desplaza hacia la derecha (ya sea por un incremento de CO_2, de los H^+, de la temperatura, o del 2,3-BPG) significa que esta pierde afinidad por el O_2.
- Si la curva de disociación de la Hb se desplaza hacia la izquierda (ya sea por un descenso de CO_2, de los H^+, de la temperatura, o del 2,3-BPG) significa que esta gana afinidad por el O_2.
- Recuerda la estructura de la Hb: Hb A1 (2 alfa y 2 beta), Hb A2 ((2 alfa y 2 delta), Hb F (2 alfa y 2 gamma).



4.1. Transporte de gases en sangre

Oxígeno

El oxígeno (O_2) es fundamental para que la célula, y concretamente las mitocondrias, puedan llevar a cabo toda su actividad metabólica. El O_2 constituye el último aceptor de los electrones generados durante el metabolismo oxidativo (catabolismo). Sin su presencia, la fosforilación oxidativa y la cadena de transporte electrónico cesan toda actividad, provocando así un *stop* en la producción de energía por parte de estas.

El O_2 lo captamos en el pulmón, y de ahí pasa al torrente sanguíneo, donde viajará hasta alcanzar los tejidos. En la sangre, se puede transportar de las siguientes maneras:

- El 96-99% viaja unido a la hemoglobina (Hb) de los eritrocitos, en forma de oxi-Hb.
- El 1-4% restante viaja libre, disuelto en el plasma.

Dióxido de carbono

El dióxido de cabono (CO_2) es el producto final de la respiración celular, consecuencia inmediata de la degradación y/o oxidación de las biomoléculas (glucosa, ácidos grasos, aminoácidos). Se genera en los tejidos, y tiene que ser eliminado a través del pulmón (ventilación). En la sangre, se puede transportar de las siguientes maneras:

- El 70% viaja en forma de HCO_3^-, también llamado bicarbonato., producto de la acción de la enzima anhidrasa carbónica **(Figura 4.1)**.
- El 20% viaja unido a la molécula de hemoglobina, en forma de carbamino-Hb.
- El 10% restante viaja disuelto (libre) en la propia sangre en forma de CO_2.

Como puedes observar, la proporción de CO_2 que viaja libre, disuelto en el plasma, es mayor que la de O_2.

Recuerda

- El CO_2 presenta una solubilidad 20 veces mayor que la del O_2.

Recuerda

- La carboxi-Hb (CO-Hb) es la hemoglobina unida a monóxido de carbono (CO), muy característico de los pacientes intoxicados en un incendio. El CO se genera en combustiones incompletas (estufas o calderas en mal estado).

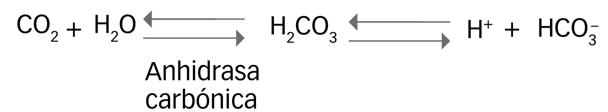


Figura 4.1. Anhidrasa carbónica.

4.2. Estructura y función de la hemoglobina

La hemoglobina (Hb) es una proteína de la sangre, de masa molecular de 64.000 Da, de color rojo característico, que transporta el O_2, desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, y, el CO_2, desde los tejidos hasta los pulmones, donde es eliminado.

Es una proteína de estructura cuaternaria **(Figura 4.2)**, que consta de cuatro subunidades (denominadas globinas), generalmente, dos subunidades-alfa y 2 subunidades beta (Hb A1, $\alpha 2\beta 2$). Esta proteína forma parte de la familia de las hemoproteínas, ya que cada subunidad posee un grupo hemo cuyo átomo de hierro (Fe^{2+}, ion ferroso) es capaz de unir de forma reversible una molécula de O_2. Consecuentemente, una molécula de Hb tiene capacidad para transportar cuatro moléculas de O_2 (una por cada subunidad).

Una de las propiedades biológicas fundamentales de la Hb es su afinidad variable por el O_2, lo cual la convierte en una excelente proteína para el transporte de este gas a través del torrente sanguíneo. La Hb presenta alta afinidad por el O_2 a nivel pulmonar (lugar donde lo tiene que captar y unir con avidez) y presenta una afinidad baja o menor a nivel del tejido (lugar donde lo tiene que liberar para que llegue hasta el interior de las células).

Esta **afinidad variable** es posible gracias a toda una serie de factores alostéricos que modulan la afinidad de la Hb por la molécula de O_2. Estos fac-

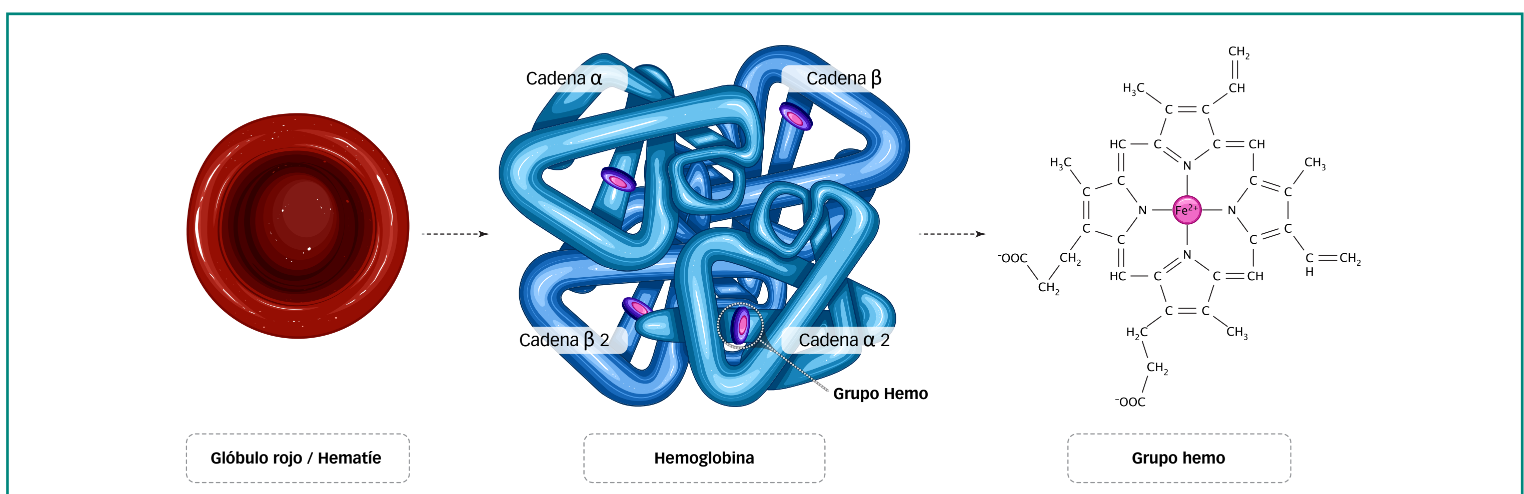


Figura 4.2. Hemoglobina.

tores son el CO_2, el pH, el 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) y la temperatura ◗ MIR 20-21, 27 .

4.3. Curva de disociación de la hemoglobina

Como hemos mencionado anteriormente, la molécula de Hb presenta una afinidad variable por la molécula de O_2, lo que queda perfectamente reflejado en la cinética sigmoidea de su **curva de disociación.** Esta curva presenta dos regiones claramente diferenciadas **(Figura 4.3)**:

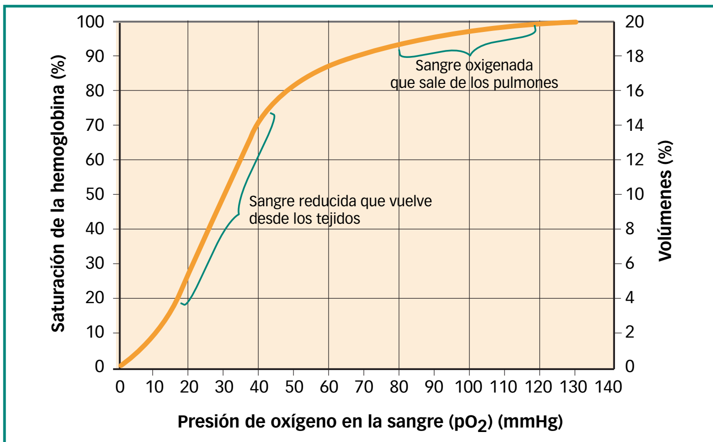


Figura 4.3. Curva de la disociación de la hemoglobina.

- Una de **alta afinidad** por el O_2, que representaría la **zona pulmonar,** donde la Hb tiene que **unir el O_2 con gran avidez.**
- Una de baja y/o **menor afinidad** por el O_2, que representaría la **zona tisular,** donde la Hb tiene que perder afinidad por el O_2 y **liberarlo.**

Además, sobre esta curva de disociación de la Hb, hemos de tener presente el efecto que ejercen los factores alostéricos sobre la unión de la Hb con la molécula de O_2 **(Figura 4.4)**:

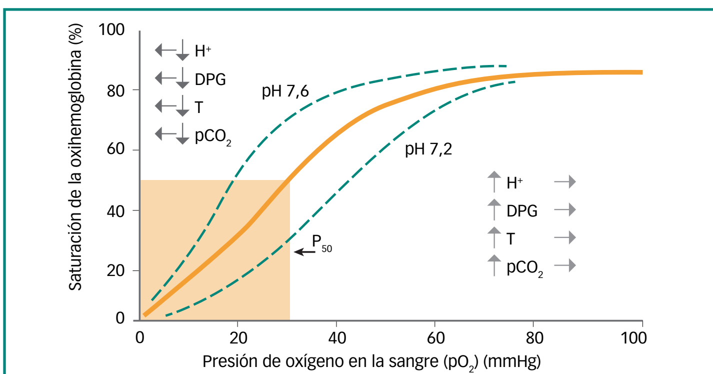


Figura 4.4. Curva de disociación de la oxihemoglobina.

Factores alostéricos positivos:
- **O_2,** la unión con una molécula de O_2 induce o provoca cambios en el resto de las subunidades de la Hb que aumentan la afinidad de esta por las moléculas de O_2.

Factores alostéricos negativos
- **CO_2,** la unión del CO_2 a la Hb induce una pérdida de afinidad de esta por las moléculas de O_2.
- **2,3-BPG (o DPG, difosfoglicerato),** se une a las cadenas beta de la Hb favoreciendo la conformación con baja afinidad por el O_2.
- **H+ (o ↓pH),** responsables del conocido como efecto Bohr.
- **Temperatura.**

Recuerda

- La Hb F es insensible a la acción del 2,3-BPG.

Recuerda

- Bo**H**r contiene una H en su interior.

Recuerda

- Si la curva se desplaza hacia la derecha (ya sea por un incremento de CO_2, de los H^+, de la temperatura, o del 2,3-BPG) significa que la Hb pierde afinidad por el O_2. En cambio, si la curva se desplaza hacia la izquierda (descenso de CO_2, de los H^+, de la temperatura, o del 2,3-BPG) significa que la Hb gana avidez por el O_2.

4.4. Tipos de hemoglobina

Estructura característica de las moléculas de Hb en el adulto sano, y sus respectivos porcentajes en el torrente sanguíneo:
- Hb A1 (2 alfa y 2 beta), 95-97%.
- Hb A2 (2 alfa y 2 delta), 1-3%.
- Hb F (2 alfa y 2 gamma), < 1%.

Otras moléculas de Hb relevantes y de interés desde un punto de vista clínico:
- Hb A1c, también denominada Hb glicosilada, útil para el control del cumplimiento terapéutico del paciente con diabetes *mellitus*.
- Meta-Hb, Hb con el grupo hemo con hierro en estado férrico, Fe^{3+}, el cual se caracteriza por tener una altísima afinidad por el O_2. De hecho, tiene tanta afinidad que reduce drásticamente la liberación de O_2, generando hipoxia tisular.
- Hb S, *sickle-Hb,* Hb característica de la anemia falciforme, también llamada drepanocitosis. Se genera por una mutación no conservadora en las cadenas beta de la molécula de Hb.
- Hb H, Hb constituida por cuatro subunidades beta, característica de formas graves de alfa-talasemia.
- Hb Bart, Hb constituida por cuatro subunidades gamma, característica de formas graves prenatales de alfa-talasemia. Clínicamente se manifiesta con hidropesía fetal.

Recuerda

- Carbamino-Hb es la hemoglobina unida a CO_2.



05 Metabolismo

Orientación MIR

Tema fundamental en el MIR, siendo este el más preguntado de la asignatura. Además, contiene conocimientos transversales aplicables a otras asignaturas, como puede ser endocrinología y cardiología.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 27
- MIR 22-23, 27
- MIR 21-22, 27; MIR 21-22, 28
- MIR 20-21, 26
- MIR 18-19, 226-ED
- MIR 17-18, 46-ED; MIR 17-18, 47-ED; MIR 17-18, 49
- MIR 15-16, 39-ED

Conceptos clave

- El **metabolismo** es el conjunto de reacciones químicas encadenadas, ordenadas y sucesivas, destinadas a la creación y el mantenimiento de la vida.
- El **catabolismo** es el conjunto de reacciones químicas mediante las cuales las células degradan moléculas grandes, complejas y ricas en energía a moléculas más pequeñas, simples y oxidadas. Son reacciones exergónicas en las que la energía desprendida se acumula en forma de ATP o NADH.
- El **anabolismo** comprende los procesos de síntesis mediante los cuales las células, a partir de determinados precursores, se elaboran compuestos más grandes y complejos. Son reacciones endergónicas, consumen energía y poder reductor.
- Las rutas catabólicas, a excepción de la glucólisis (citosólica), tienen lugar en el interior de las mitocondrias. Las rutas anabólicas tienen lugar en el citosol de la célula.
- El glucógeno hepático es el principal almacén de glucosa del organismo.
- La gluconeogénesis tiene lugar en el hígado en ayunas. Los principales precursores gluconeogénicos son los aminoácidos (mayoritarios), el lactato y el glicerol.
- El período posprandial esta regulado por la insulina. El ayuno se encuentra regulado por el glucagón.
- El principal almacén energético del organismo, y el principal almacén de lípidos en el cuerpo humano, son los TAG contenidos en el tejido adiposo.
- La lipólisis es la movilización de los TAG contenidos en el tejido adiposo durante el ayuno o en situaciones de alta demanda energética.
- La b-Oxidación es la degradación de los ácidos grasos en el interior de las mitocondrias con la finalidad de obtener grandes cantidades de energía.
- La cetogénesis es un proceso fisiológico que tiene lugar en el hígado en ayunas. Es un mecanismo de exportación de acetil-CoA (molécula muy energética) desde el hígado hasta los tejidos extrahepáticos.
- La degradación de cuerpos cetónicos por parte de los tejidos extrahepáticos constituye un mecanismo de ahorro de glucosa, y consecuentemente, de ahorro de proteínas.
- Los aminoácidos ingeridos a través de la dieta pueden tener como destino:
- Síntesis de proteínas endógenas. Primordial y mayoritario.
- Síntesis de compuestos nitrogenados no proteicos: neurotransmisores, bases nitrogenadas, grupo hemo, etc.
- Catabolismo y/o oxidación.
- Gluconeogénesis.
- Todo aminoácido previo a ser degradado tiene que padecer un proceso de desaminación. El grupo amino (NH3) es tóxico para el organismo; su eliminacióntiene lugar mediante el ciclo de la urea en el hígado.
- Referente a la degradación de los nucleótidos:
- Pirimidínicas (T, C y U).
- Púricas (G y A).

El **metabolismo** es el conjunto de reacciones químicas encadenadas, ordenadas y sucesivas, destinadas a la creación y mantenimiento de la vida.

5.1. Metabolismo de la biosfera

Los seres vivos requieren de un continuo aporte de energía e intercambio de materia con el medio. A nivel macroscópico (biosfera) hay tres grandes ciclos metabólicos que definen la relación entre los seres vivos y el entorno:

- **Ciclo del carbono:** en función del modo en que los organismos consiguen el carbono, se denominan:
  - **Autótrofos:** a partir del CO_2 atmosférico y gracias a la energía lumínica, son capaces de sintetizar moléculas orgánicas carbonadas mediante la fotosíntesis (por ejemplo, bacterias fotosintéticas, vegetales).
  - **Heterótrofos:** necesitan aporte de carbono a partir de las moléculas carbonadas sintetizadas por los autótrofos. No son capaces de utilizar el CO_2 atmosférico ni la energía luminosa con este propósito. Obtienen la energía mediante la hidrólisis/degradación de los enlaces de las macromoléculas contenidas en los alimentos (por ejemplo, el ser humano).
- **Ciclo del oxígeno:** según los requerimientos de oxígeno, los organismos se dividen en:
  - **Aerobios:** utilizan el O_2 atmosférico para las reacciones oxidativas (exergónicas) de las macromoléculas. Dependiendo de la tolerancia al oxígeno atmosférico, se consideran:
    - **Estrictos:** en ausencia de O_2 no sobreviven.
    - **Facultativos:** pueden vivir en presencia o ausencia de O_2.
  - **Anaerobios**: no utilizan el O_2 en sus reacciones de oxidación.
- **Ciclo del nitrógeno:** el N_2 atmosférico es captado y fijado por bacterias fijadoras y convertido en amoníaco (NH_3). Sobre el amoníaco actúan las bacterias nitrificantes de la tierra y lo convierten en nitratos. Los nitratos son absorbidos por las plantas y transformados en aminoácidos.

5.2. Concepto de oxidación-reducción

Los procesos de oxidación-reducción son básicos en la bioquímica de los organismos. Se definen como:

- **Oxidación:** pérdida de electrones (hidrógeno) por parte de una molécula. Se da en las reacciones exergónicas, en que una molécula grande, compleja y rica en energía (reducida) pierde hidrógenos (electrones), oxidándose y liberando energía en el proceso.
- **Reducción:** ganancia de electrones que experimenta una molécula. Una molécula aceptora se hace más energética porque capta electrones (cedidos por otra) y se reduce. Se da en reacciones endergónicas.

5.3. Ciclos energéticos

Se consideran aquí los procesos en los que ocurre transferencia de energía:

- **Ciclo del ATP-ADP:** la energía liberada en las reacciones exergónicas es captada por el ADP, generándose ATP. El ATP es la moneda energética del metabolismo humano. Se forma en las vías catabólicas y es consumido en las anabólicas.
- **Ciclo del NADH-NAD⁺:** en las rutas catabólicas, como la glucólisis o el ciclo de Krebs, la energía es captada por el NAD⁺. Este al captar el hidrógeno, se reduce a NADH (más energético). El NADH entrará en la cadena de transporte electrónico (CTE) y la fosforilación oxidativa para rendir energía, generándose grandes cantidades de energía en forma de ATP. En algunas reacciones químicas sucede exactamente lo mismo, pero con la pareja FAD/$FADH_2$.
- **Ciclo de la fosfocreatina:** es un fosfato de energía elevada, al igual que el ATP **(Figura 5.1)**. Su función es el almacenamiento temporal de grupos fosfato de alta energía en el músculo. Cuando el ATP se consume (y se convierte en ADP), la fosfocreatina cede su fosfato al ADP y, de esta forma, se regenera el ATP. La creatina es un producto de la fosfocreatina muscular, por lo que es un marcador del metabolismo endógeno del músculo. La creatina se degrada en creatinina (marcador de la función renal).

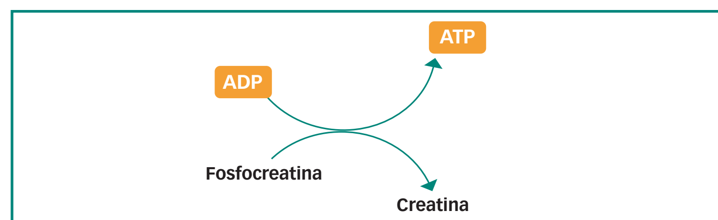


Figura 5.1. Ciclo de la fosfocreatina.

5.4. Introducción al metabolismo

Las macromoléculas que componen los alimentos (glúcidos, lípidos, proteínas, etc.) se transforman en otras más sencillas (monosacáridos, ácidos grasos, aminoácidos…) debido al efecto hidrolítico de las enzimas pancreáticas. Este proceso es la **digestión.** La digestión tiene el objetivo de permitir la absorción intestinal de los nutrientes.

Una vez absorbidos, los nutrientes pasan al torrente sanguíneo o linfático (en el caso de las grasas) y son distribuidos por el organismo. A partir de este momento, ya se puede hablar de **metabolismo.**

5.5. Metabolismo celular

Existen procesos metabólicos en los que los nutrientes se convierten en moléculas más sencillas, obteniéndose energía, y otros en los que se producen macromoléculas a partir de aquellas, necesitándose energía. Se describen estos dos tipos:

- **Catabolismo:** conjunto de reacciones químicas mediante las cuales las células degradan moléculas grandes, complejas y ricas en energía (reducidas) a moléculas más pequeñas, simples y oxidadas. Son reacciones exergónicas en las que la energía desprendida se acumula en forma de ATP o NADH. Por ejemplo, glucólisis, beta-oxidación de ácidos grasos, etc. **(Figura 5.2)**.
- **Anabolismo:** comprende los procesos de síntesis a partir de los cuales las células elaboran compuestos más complejos. Son reacciones endergónicas, consumen energía. Por ejemplo, gluconeogénesis (Síntesis de glucosa *de novo*), síntesis de ácidos grasos, etc.

La energía que se obtiene del catabolismo es esencial para el mantenimiento de las funciones vitales (bombeo cardíaco, termorregulación, síntesis de hormonas, etc.). Las vías anabólicas y catabólicas son independientes.



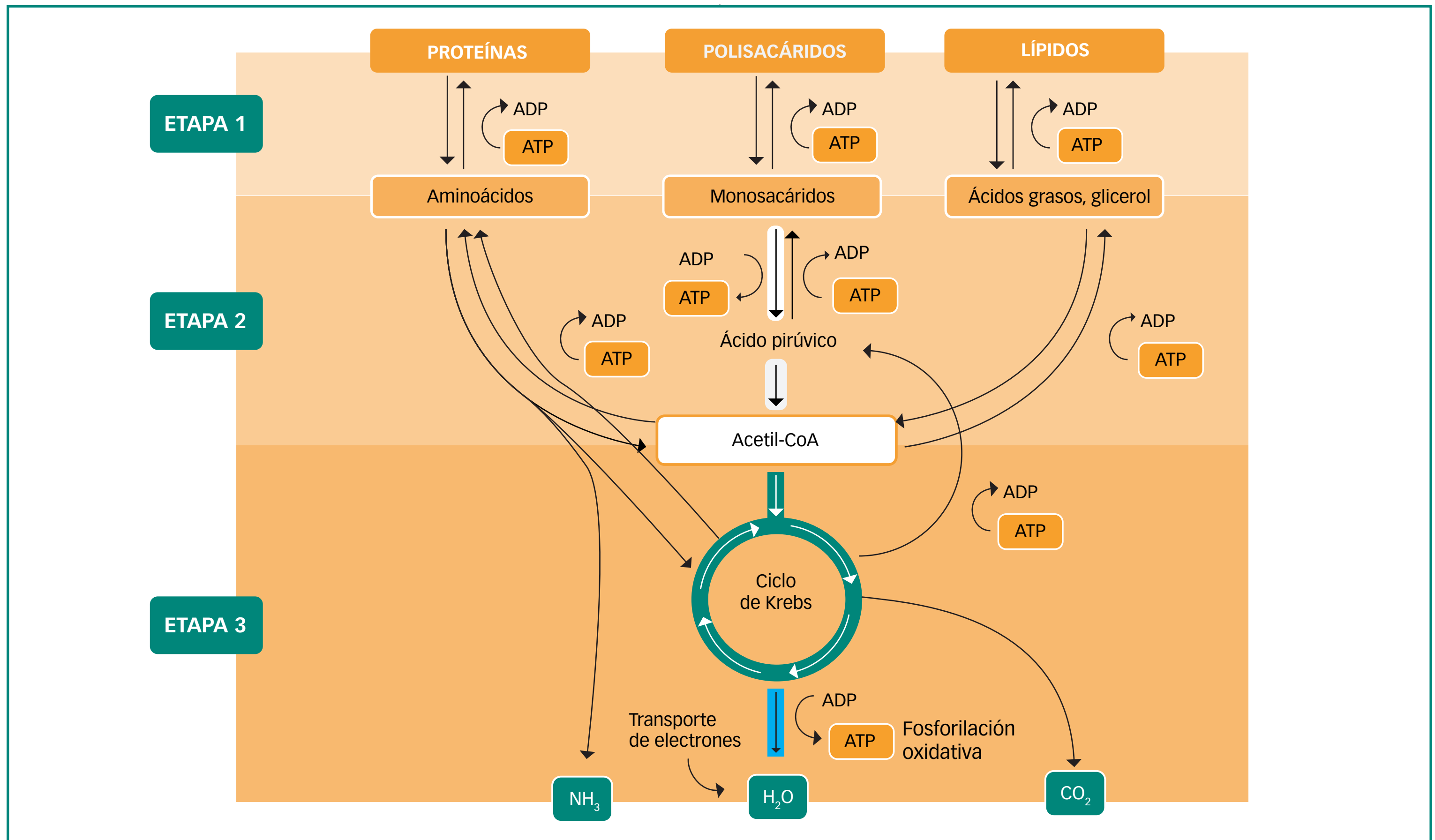


Figura 5.2. Esquema general del catabolismo.

Se producen en distintos compartimentos celulares y son reguladas por enzimas diferentes. Todos los procesos catabólicos, a excepción de la glucólisis, tienen lugar en el interior de las mitocondrias (central energética de la célula). Las rutas anabólicas o de síntesis tienen lugar en el citosol.

5.6. Metabolismo de los glúcidos

Los monosacáridos, después de su absorción intestinal, pueden seguir varias rutas metabólicas:

- **Oxidación:** mediante la glucólisis, para obtener energía.
- **Conversión en glucógeno:** se almacena en el hígado o en el músculo.
- **Ruta de las pentosas fosfato.** Generará pentosas (componente estructural de los ac. nucleicos) y poder reductor en forma de NADPH.
- **Transformación en lípidos.** En el hígado, en situación posprandial, el exceso de carbohidratos de la dieta, aparte de almacenarse en forma de glucógeno, se puede convertir en ácidos grasos.

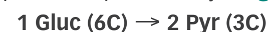
Los otros monosacáridos obtenidos de la digestión de los carbohidratos (galactosa, fructosa) han de convertirse en glucosa para poder tener actividad metabólica fisiológica. Por ejemplo, la **galactosemia** es una enfermedad metabólica hereditaria relacionada con la incapacidad de convertir la galactosa en glucosa.

Catabolismo de la glucosa

La finalidad de este proceso es la obtención de energía o la producción de intermediarios para la síntesis de otras biomoléculas.

Se divide en tres etapas:

- **Glucólisis:** proceso de conversión de una molécula de glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico o piruvato (Pyr **[Figura 5.3]**).



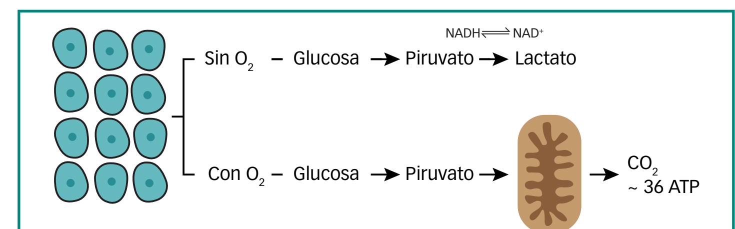


Figura 5.3. Glucólisis.

Esta reacción tiene lugar en el citoplasma celular y no requiere la presencia de O_2. El ácido pirúvico y/o piruvato obtenido puede seguir dos vías:

- **Vía aerobia:** la más habitual (en presencia de O_2). Consiste en la entrada del Pyr al interior de la mitocondria y su transformación en acetil-CoA. Este último se incorpora al ciclo de Krebs, generándose gran cantidad de ATP y nucleótidos reducidos (NADH y $FADH_2$).



  › **Fermentación alcohólica:** paso de ácido pirúvico a etanol. **No se da en el organismo humano,** sino que es un proceso industrial, aplicado en la elaboración del vino y de la cerveza.
  El acetil-CoA es un metabolito muy importante, se genera en el metabolismo de los glúcidos y también de los aminoácidos, ácidos grasos y glicerina, incorporándose al ciclo de Krebs.
  Enzima a recordar: Piruvato Deshidrogenasa (Pyr DH) – Vitamina B1 – Wernicke-Korsakoff / Beriberi.

- **Vía anaerobia:** en ausencia de O_2.
  - **Fermentación láctica:** En ausencia de O_2, el Pyr no puede introducirse en las mitocondrias, consecuentemente este sigue una ruta alternativa y se transforma en ácido láctico. Esto ocurre en las células que carecen de mitocondrias (hematíes), en las fibras musculares ante ejercicio de alta intensidad y/o demanda energética (ejercicio anaerobio), y en las células del organismo en situaciones de hipoxia o anoxia (sin O_2, las mitocondrias no funcionan). *El ácido Láctico es un excelente marcador de perfusión tisular.
- **Ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarboxílicos:** vía final común para la oxidación de las distintas moléculas y/o combustibles: glúcidos, aminoácidos y ácidos grasos.
  El acetil-CoA obtenido en la glucólisis se incorpora a una cadena circular de reacciones, de la que se obtienen algunas moléculas de ATP y muchas moléculas de nucleótidos reducidos (NADH y $FADH_2$). Este ciclo tiene lugar en la matriz mitocondrial y es la vía común del metabolismo.
- **Fosforilación oxidativa (respiración celular):** los átomos de hidrógeno (liberados en la glucólisis y el ciclo de Krebs y captados por los nucleótidos (NAD → **NADH** // FAD → **$FADH_2$**) entran en la cadena de transporte electrónico (CTE) y son transferidos de unas moléculas a las otras.
  El resultado de este proceso es la obtención de un gran número de moléculas de ATP, CO_2 y H_2O (a expensas del O_2).
  Este proceso ocurre en la membrana mitocondrial interna.
  Una molécula de glucosa degradada completamente (Glucólisis + Ciclo de Krebs + CTE + Fosforilación oxidativa) genera 36 moléculas de ATP.
  Una molécula de glucosa degradada parcialmente (fermentación láctica) genera **solo** 2 moléculas de ATP.

Glucogenogénesis

La **glucogenogénesis** es el proceso de síntesis de glucógeno a partir de glucosa. Se da sobre todo en el **hígado** en la **etapa postprandial,** a partir de los monosacáridos absorbidos en la dieta.

El "exceso de glucosa" de la comida es almacenado en forma de glucógeno. El glucógeno se deposita en forma de gránulos en el citoplasma de los hepatocitos ◗ **MIR 17-18, 47-ED**.

Estos depósitos de glucosa constituyen la reserva fundamental para que, horas más tarde, cuando nos encontremos en situación de ayunas, el hígado sea capaz de mantener la glucemia del organismo.

Recuerda

- El cerebro (las neuronas) se nutren casi exclusivamente de glucosa y no tienen capacidad de almacenar glucosa en forma de glucógeno, requiriendo un aporte constante de la misma.

El músculo esquelético, cardíaco y también el riñón tienen capacidad para llevar a cabo la glucogenogénesis. Sin embargo, hemos de tener presente que estas reservas de glucosa son única y exclusivamente para consumo propio. El músculo (esquelético o cardíaco) no tiene capacidad para volver a sacar la glucosa al torrente sanguíneo.

Enzima a recordar: glucógeno sintasa.

Glucogenólisis

Es el proceso de obtención de glucosa a partir del glucógeno almacenado.

El hígado contiene suficiente glucógeno para satisfacer las necesidades de glucosa del organismo, y principalmente del cerebro, para unas 24-36 horas aproximadamente. Por lo tanto, en el ayuno no muy prolongado (< 36 horas), el principal mecanismo para mantener la glucemia del organismo es la **glucogenólisis hepática** (movilización de los depósitos hepáticos de glucosa).

El músculo también realiza glucogenólisis, pero como ya hemos citado anteriormente, única y exclusivamente para consumo propio, como puede suceder durante el ejercicio físico.

Enzima a recordar: glucógeno fosforilasa.

Neoglucogénesis

La **neoglucogénesis,** también denominada gluconeogénesis o síntesis de glucosa *de novo* ◗ **MIR 21-22, 27; MIR 20-21, 26**. Ocurre principalmente en el **hígado,** y, de manera secundaria en el riñón. Consiste en la síntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos. Estos precursores son:

- **Ácido láctico,** también denominado lactato (Lac).
- **Aminoácidos (aa).** Los aminoácidos que pueden ejercer como precursores gluconeogénicos se conocen como aminoácidos glucogénicos. Por ejemplo, alanina, aspartato, glutamato, glutamina.
- **Glicerol.**
- **Propionil-CoA.**

Recuerda

- Los ácidos grasos, los cuerpos cetónicos y el acetil-CoA NO son precursores gluconeogénicos ◗ **MIR 17-18, 46-ED**.
- Más allá de las 36 horas ya hemos agotado todo el glucógeno hepático, y las necesidades de glucosa por parte del organismo (y sobre todo del cerebro), no cesan.

Un ejemplo precursor de la neoglucogénesis es el lactato o ácido láctico, cuyo recorrido y/o vida en el organismo está recogido en el denominado **ciclo de Cori (Figura 5.4)**.

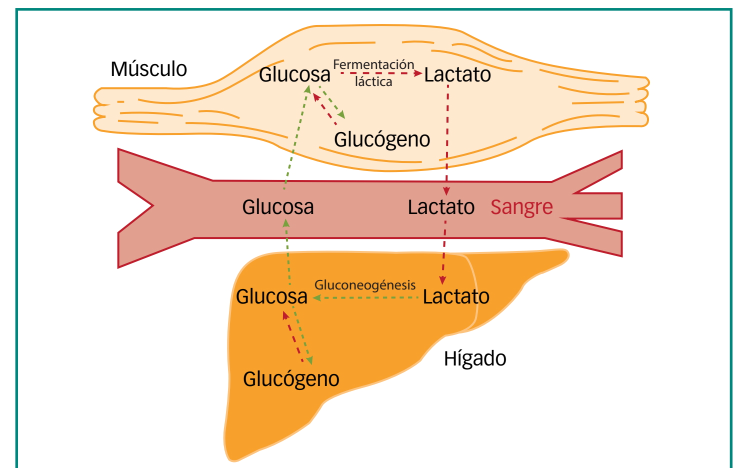


Figura 5.4. Ciclo de Cori.



Este es un ciclo en que participan los músculos y el hígado: el músculo degrada la glucosa hasta lactato para obtener energía. A continuación, el lactato es vertido al plasma y captado por el hígado. El hígado convierte el lactato de nuevo en glucosa.

En la **Figura 5.5** se puede ver un resumen del metabolismo glucídico.

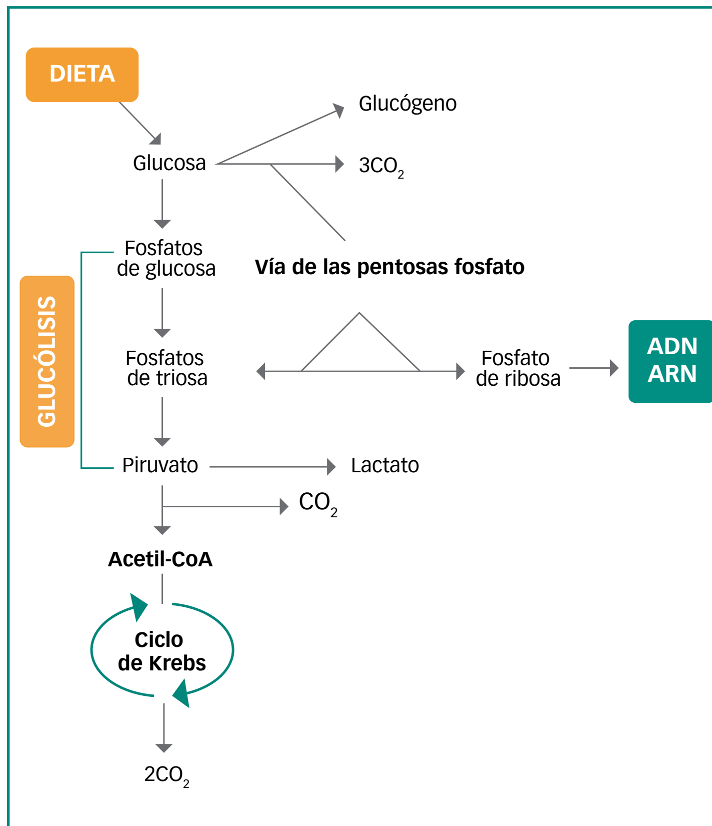


Figura 5.5. Resumen del metabolismo glucídico.

Transformación de glúcidos en lípidos

En situación posprandial, cuando se ingieren grandes cantidades de glúcidos, el excedente de glucosa que queda después de su oxidación (glucólisis) y almacenaje en forma de glucógeno, es utilizado por parte del hígado para sintetizar ácidos grasos, que posteriormente se transforman en triglicéridos (TAG) y se almacenan en los adipocitos. Estas son las denominadas grasas de síntesis endógena, las cuales viajan por la sangre en el interior de las VLDL.

Ruta de las pentosas fosfato

Es una ruta alternativa de la glucosa, de gran importancia porque en ella se forman NADPH (fundamental para la síntesis de ácidos grasos y esteroides) y ribosa-5-P (pentosa implicada en la estructura de los ácidos nucleicos).

Enzima a recordar: Glucosa 6P Deshidrogenasa (G6PDH) – Déficit actividad enzimática - Favismo (anemia hemolítica).

Regulación hormonal

El metabolismo de la glucosa está regulado por las siguientes hormonas:

- **Insulina:** sintetizada en el páncreas por las células β, es la hormona encargada de regular la situación posprandial (después de comer).
  Es la hormona hipoglucemiante por excelencia, ya que permite el paso de la glucosa al interior de las células, y estimula la glucólisis y la formación de glucógeno. De esta forma disminuyen los niveles de glucosa en sangre cuando estos son elevados (por ejemplo, después de la ingesta).
- **Glucagón:** sintetizada en el páncreas por otro tipo celular, las células α, es la hormona encargada de regular la situación metabólica del ayuno.
  Es hiperglucemiante. Su acción es antagónica a la insulina. Eleva el nivel de glucosa en sangre. Aumenta, por ejemplo, la velocidad de la glucogenólisis hepática y la de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos.

Adrenalina, cortisol y hormona del crecimiento son también hormonas hiperglucemiantes, con acciones similares al glucagón. Todas ellas reciben el nombre de hormonas contrainsulares.

5.7. Metabolismo de los lípidos

Debido a la elevada complejidad de los lípidos, a continuación, se tratará únicamente el metabolismo de los triglicéridos. Las grasas de la dieta son en su mayoría triglicéridos, colesterol y fosfolípidos.

Durante la digestión, los lípidos son emulsionados por las sales biliares y transformados en micelas, sobre las cuales pueden actuar con más facilidad las enzimas del jugo pancreático (lipasa pancreática).

Como resultado de la digestión, se obtienen productos más sencillos, que son absorbidos por simple difusión y en el interior de los enterocitos dan lugar a los quilomicrones (Qm). Estos pasarán a la linfa, y de ahí accederán al torrente sanguíneo para llevarse a cabo la distribución tisular.

Lipólisis

Los triglicéridos son los lípidos de reserva por excelencia y se almacenan en los adipocitos. Se movilizan ante los requerimientos energéticos del ayuno.

La HSL *(Hormone Sensitive Lipase),* bajo el estímulo del glucagón, hidroliza los triglicéridos (TAG) en sus constituyentes, glicerol y ácidos grasos, los cuales se degradan por distintas vías metabólicas para aportar energía:

- **Glicerol:** en el hígado en ayunas, se incorpora como precursor para la síntesis de glucosa *de novo* (gluconeogénesis). En el resto de los tejidos extrahepáticos, se degrada hasta acetil-CoA, el cual se incorpora al ciclo de Krebs para dar energía en forma de ATP.
- **Ácidos grasos:** se degradan por una vía catabólica que recibe el nombre de β-oxidación y ocurre en el interior de las mitocondrias. El resultado es la obtención de moléculas de acetil-CoA, que pueden oxidarse por el ciclo de Krebs, dando lugar a un gran número de moléculas de ATP (muy superior al rendimiento de una molécula de glucosa) y nucleótidos reducidos (NADH y $FADH_2$). La cantidad de ATP dependerá del número de C y del tipo de enlace (saturado o insaturado) de cada ácido graso.

Recuerda

- Lipolisis ≠ β-oxidación.
  - La lipólisis es la ruptura de los TAG obteniéndose 3 ácidos grasos y una molécula de glicerol.
  - La β-oxidación es la degradación de los ácidos grasos en el interior de las mitocondrias.

Cetogénesis

Durante el ayuno, el órgano encargado de mantener la glucemia y la homeostasis del organismo desde un punto de vista metabólico es el **hígado.**

Podríamos decir que es el órgano que se "sacrifica" para que el resto de los tejidos puedan seguir funcionando con plena normalidad, garantizándoles su aporte energético.

Entre los procesos metabólicos que lleva a cabo, destacamos:

- **Glucogenólisis (ruptura del glucógeno):** movilización de los depósitos de glucosa presentes en el hígado y transferencia de esta a la sangre para que sea aprovechada por los tejidos extrahepáticos que verdaderamente la necesitan (neuronas, corazón, hematíes, etc.).
- **Gluconeogénesis (síntesis de glucosa *de novo*):** a partir de determinados precursores (aminoácidos, lactato, glicerol) el hígado construye moléculas de glucosa completamente nuevas con el mismo objetivo que hemos citado anteriormente.
- **β-oxidación de ácidos grasos:** ante tal frenesí de actividad metabólica, el hígado extrae la energía necesaria para llevar a término estos procesos metabólicos a partir de la degradación de los ácidos grasos.
- **Cetogénesis:** en la β-oxidación, los ácidos grasos son degradados hasta acetil-CoA, proporcionando grandísimas cantidades de energía, suficiente para que el hígado funcione a pleno rendimiento.
  Con las moléculas de acetil-CoA que le sobran (que aun contienen bastante energía en su interior), el hígado los empaqueta y los transforma en cuerpos cetónicos (**acetoacetato** y **OH-butirato**), para posteriormente sacarlos a la sangre para que sean aprovechados por los tejidos extrahepáticos que los puedan necesitar (neuronas, corazón y músculo esquelético).

Cuando los cuerpos cetónicos se acumulan en exceso en el torrente sanguíneo, pueden provocar la conocida como **cetoacidosis metabólica.**

Las causas principales son:

- Estado de ayuno prolongado (> 36 horas).
- Cetoacidosis diabética, característica como debut del paciente con diabetes *Mellitus* tipo I. En este caso, aun habiendo gran cantidad de glucosa, el déficit de insulina provoca que esta no pueda ser utilizada por las células.
  Consecuentemente, la ausencia de Insulina conduce al cuerpo a una situación de "pseudoayuno".

Recuerda

- El combustible cuasi exclusivo de las neuronas es la glucosa. En situaciones determinadas, como en el ayuno (sobre todo en el ayuno prolongado), estas pueden degradar cuerpos cetónicos.
- El único órgano que sintetiza cuerpos cetónicos es el hígado, concretamente, el hígado en ayunas.
- Los cuerpos cetónicos, básicamente, son dos moléculas de acetil-CoA empaquetadas la una con la otra ("Pack x2").
- Los cuerpos cetónicos son el OH-butirato y el acetoacetato. El acetoacetato puede sufrir descarboxilación espontánea en el torrente sanguíneo, generándose cetona (olor característico) y CO_2 (componente ácido de la sangre). De ahí la complicación conocida como cetoacidosis.
- Los cuerpos cetónicos suponen un mecanismo de ahorro de glucosa por parte del cerebro, y, por lo tanto, un método de ahorrar aminoácidos/proteínas (principal precursor gluconeogénico) durante el ayuno.

Síntesis de ácidos grasos

A excepción de los ácidos grasos esenciales (linoleico y linolénico), que deben ser aportados por la dieta, las células tienen capacidad para sintetizarlos. La síntesis de ácidos grasos tiene lugar en el citoplasma celular y en retículo endoplasmático liso (REL) a partir del acetil-CoA, procedente en su mayoría de la glucólisis. El resumen de metabolismo lipídico se recoge en la **Figura 5.6**.

En situación posprandial, cuando se ingieren grandes cantidades de glúcidos, el remanente que queda después de su oxidación y almacenaje en forma de glucógeno, es utilizado por parte del hígado para sintetizar Ácidos grasos que se convierten en triglicéridos (TAG) y que posteriormente se almacenan en los adipocitos. Estas son las denominadas grasas de síntesis endógena, las cuales viajan por la sangre en el interior de las VLDL.

La insulina es una hormona que estimula la glucólisis (produciendo acetil-CoA) y, secundariamente, la lipogénesis; por tanto, es hipoglucemiante y lipogénica ◗ **MIR 23-24, 27**.

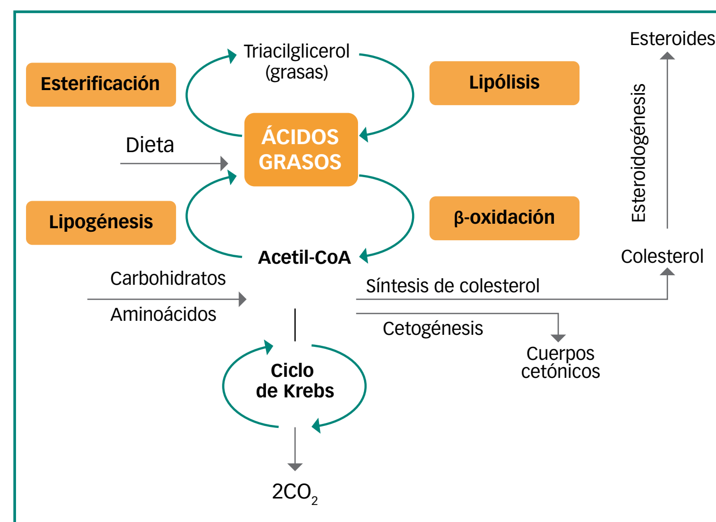


Figura 5.6. Resumen del metabolismo lipídico.



Lipoproteínas

Son macromoléculas formadas por una porción lipídica y una proteica, unidas covalentemente. La porción lipídica (núcleo o *core*) está constituida sobre todo por triglicéridos y, en menor cantidad, por fosfolípidos y colesterol. La porción proteica la constituyen las proteínas Apo, cuya función es transportar los lípidos (hidrofóbicos) a través del torrente sanguíneo **(Figura 5.7)**.

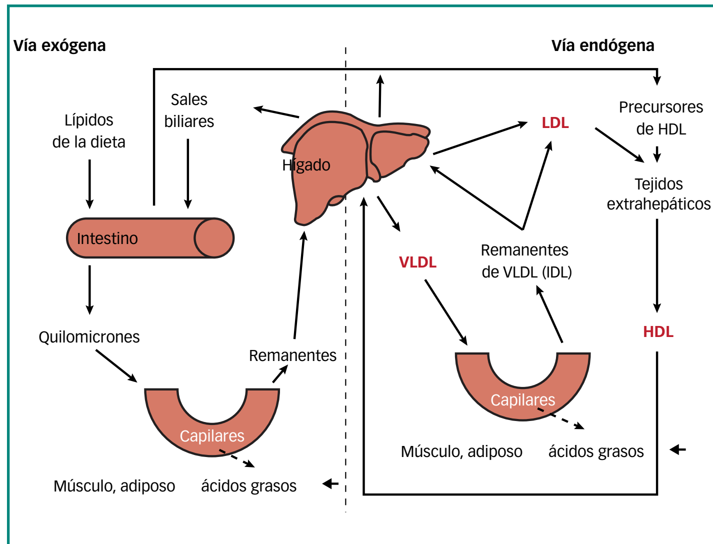


Figura 5.7. Lipoproteínas.

Según su **densidad,** las lipoproteínas se dividen en **(Tabla 5.1)**:

- **Quilomicrones (Qm):** sintetizados en los enterocitos (en la propia pared intestinal), transportan las grasas exógenas (procedentes de la dieta) a través de la sangre. Descargan su contenido en los tejidos que lo requieran, principalmente músculo y tejido adiposo.
- **Remanentes de quilomicrones (rQm):** una vez los Qm han descargado su contenido en los tejidos receptores de grasas (principalmente músculo y tejido adiposo) se transforman en rQm. Estos siguen conteniendo grasas en su interior, pero en menor proporción. Su objetivo es viajar hasta el hígado.
- **VLDL:** sintetizados en el hígado, transportan las grasas de síntesis endógena desde el hígado a los tejidos periféricos. En su interior contienen ácidos grasos y colesterol, en muchísima mayor proporción los primeros (90:10).
- **IDL:** Resultado de que la VLDL vayan descargando ácidos grasos en los tejidos periféricos. Se van equilibrando las proporciones ácidos grasos *versus* colesterol (50:50).
- **LDL:** resultado de que las IDL vayan descargando sus ácidos grasos en los tejidos periféricos. En su interior ya prácticamente solo contienen colesterol (proporción 10:90). Se encargan de llevar el colesterol a los tejidos periféricos. Realizan el denominado transporte anterógrado del colesterol. Su precipitación y depósito en la pared de los vasos está relacionado con la enfermedad aterotrombótica (de ahí su denominación como “colesterol malo”).
- **HDL:** sintetizadas en el hígado, su función es llevar a cabo el transporte retrógrado del colesterol, es decir, cogen el colesterol desde los tejidos periféricos, las LDL y la pared de los vasos y lo transportan de nuevo hasta el hígado. Podríamos decir que contrarrestan las LDL, de ahí su denominación como “colesterol bueno”.

LIPOPROTEÍNA	APOPROTEÍNA	ORIGEN	FUNCIÓN
Qm	B48 CII E	Intestino	Transporte de las grasas exógenas
VLDL	B100 CII E	Hígado	Transporte de las grasas endógenas
IDL	B100 CII	Plasma (de las VLDL)	Transporte de las grasas endógenas
LDL	B100	Plasma (de las IDL)	Transporte anterógrado del colesterol
HDL	AI E	Hígado	Transporte retrógrado del colesterol

Tabla 5.1. Lipoproteínas.

5.8. Metabolismo de las proteínas

Una dieta deficiente en proteínas puede tener repercusiones importantes para el organismo, ya que los aminoácidos obtenidos de la dieta son imprescindibles para la síntesis de proteínas endógenas y también actúan como precursores de ciertas moléculas nitrogenadas, como, por ejemplo, bases nitrogenadas (componente ácidos nucleicos), neurotransmisores, grupo hemo, etc.

Las proteínas son moléculas de las que se puede obtener energía, sobre todo, en situaciones de inanición muy prolongadas. Aun así, su función primordial no es la de ser una fuente de energía.

Por acción de las enzimas proteolíticas digestivas, las proteínas alimentarias se hidrolizan y se transforman en los correspondientes aminoácidos. Estos aminoácidos son absorbidos por transporte activo y una vez en el torrente sanguíneo pueden tener diferentes destinos metabólicos:

- **Síntesis de proteínas endógenas.** Primordial y mayoritario.
- **Síntesis de compuestos nitrogenados no proteicos:** neurotransmisores, bases nitrogenadas, grupo hemo, etc.
- **Catabolismo y/o oxidación.**
- **Gluconeogénesis.** Los aminoácidos glucogénicos.

En el siguiente algoritmo **(Figura 5.8)** se refleja en qué consiste el metabolismo proteico:

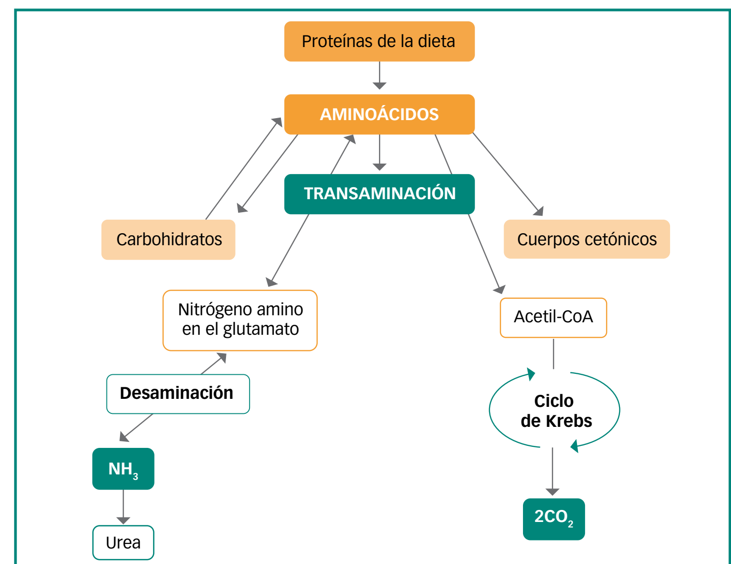


Figura 5.8. Resumen del metabolismo proteico.

Anabolismo proteico

De los 20 aminoácidos existentes, hay diez que el organismo humano puede sintetizar y diez que deben ser aportados por la dieta. Los aminoácidos no sintetizables se denominan **aminoácidos esenciales.** La síntesis de los aminoácidos no esenciales es un proceso complejo y cada uno de ellos tiene su propia vía de síntesis.

Catabolismo proteico

La degradación de las proteínas empieza con la hidrólisis, que conduce a la obtención de los aminoácidos correspondientes. La posterior degradación de estos sucede de forma diferente según cada una de sus partes constituyentes:

- **Grupo amino (NH_3):** altamente tóxico y, por ello, debe ser eliminado del organismo. Se realiza mediante un proceso denominado **ciclo de la urea,** que ocurre en el **hígado** y consiste en la síntesis de urea a partir de amonio (NH_4^+) y CO_2.



$$NH_4^+ + CO_2 + ATP \rightarrow urea$$

*El grupo amino (NH_3) en sí no es tóxico, el problema reside en que este se transforma en amonio (NH_4^+), el cual es neurotóxico.

La urea, molécula hidrosoluble y no tóxica (en concentraciones normales), se elimina por la orina y es un marcador del catabolismo proteico. Este proceso consume ATP. Cualquier alteración de este ciclo (por ejemplo, cirrosis hepática) puede provocar un aumento en los niveles sanguíneos de amonio, hecho que recibe el nombre de **hiperamonemia.**

Recuerda

- La urea, a concentraciones muy elevadas, sí que es tóxica.

- **Oxidación del esqueleto carbonado:** todos los aminoácidos (aunque por distintas vías) finalmente producen metabolitos (acetil-coa, piruvato, etc.) que se incorporan al ciclo de Krebs y se oxidan completamente.

Recuerda

- Los esqueletos de carbonados de los aminoácidos, ya sin el grupo amino, reciben el nombre de α-cetoácidos. No confundir cuerpos cetónicos (acetoacetato y OHbutirato, relacionados con el metabolismo lipídico) con los cetoácidos (relacionados con la degradación de los aminoácidos).

Los aminoácidos, en función de cómo se oxidan/degradan, se pueden clasificar en:

- **Aminoácidos glucogénicos:** al degradarse se obtienen piruvato, oxalacetato u otros intermediarios del ciclo de Krebs. Por ende, pueden participar activamente de la gluconeogénesis. Por ejemplo, alanina (Ala), aspartato (Asp), glutamato (Glu), glutamina (Gln), etc.
- **Aminoácidos cetogénicos:** al degradarse se obtiene acetil-CoA y/o derivados. Los dos únicos aminoácidos cetogénicos puros son la Leucina (Leu) y la Lisina (Lys).
- **Aminoácidos mixtos:** al degradarse se puede obtener piruvato (oxalacetato y/o otros intermediarios del ciclo de Krebs) o acetil-CoA.

Ciclo de la alanina

El ciclo de la alanina, también conocido como **ciclo de Cahill** se presenta esquematizado en la **Figura 5.9**.

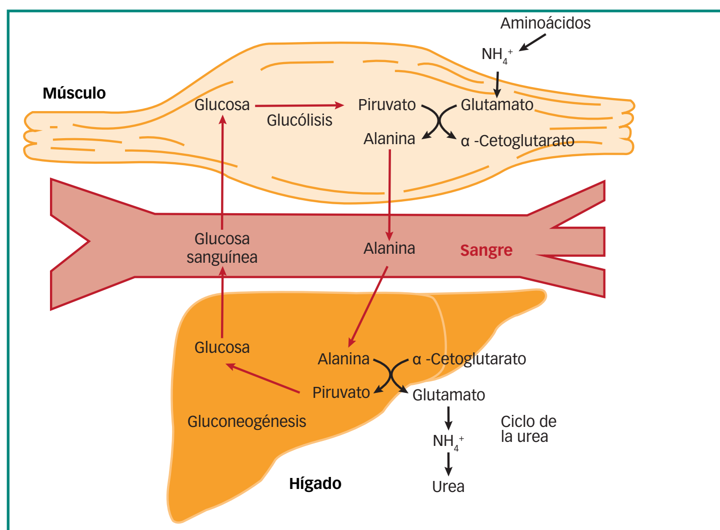


Figura 5.9. Ciclo de la alanina.

Los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, lisina, valina) son muy característicos del tejido muscular. Son aminoácidos de cadena larga (número elevado de carbonos) y, consecuentemente, contienen gran cantidad de energía en su interior.

Previos a ser degradados/oxidados, tenemos que extraer su grupo amino (NH_3), el cual se transfiere al piruvato (Pyr) obteniéndose alanina (Ala). La ala pasará al torrente sanguíneo y viajará hasta el hígado. Una vez allí, la ala liberará el grupo amino/amonio, el cual será eliminado del organismo incorporándose en el ciclo de la urea. El Pyr resultante se usará como precursor gluconeogénico (síntesis de glucosa *de novo*).

Recuerda

- Todo aminoácido, previo a ser degradado, se tiene que extraer su grupo amino. Obteniéndose el esqueleto carbonatado (también llamado α-cetoácido).
- El grupo amino libre (NH_3) se puede transformar en amonio (NH_4^+) que es tóxico para el organismo (neurotóxico).
- El grupo amino nunca viaja libre en sangre. Se vehiculiza o transporta mayoritariamente bajo la glutamina o la alanina.
- El grupo amino/nitrógeno/amonio se elimina del organismo mediante la molécula de urea.
- Los aminoácidos, en función de la vía en cómo se degradan, se pueden clasificar en glucogénicos, cetogénicos o mixtos.

Catabolismo de los ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos, ya sean los procedentes de la alimentación (exógenos), ya sean los endógenos cuando son degradados, están formados por diferentes elementos estructurales (pentosa, base nitrogenada, fosfato), cada uno de los cuales se oxida siguiendo una vía metabólica específica.

- **Ácidos nucleicos:** se degradan en:
  - **Pentosas:** se oxidan por el catabolismo general, se incorporan en distintos puntos de la glucólisis.
  - **Ácido fosfórico y/o fosfato.**
  - **Bases nitrogenadas** (Tabla 5.2):

BASES NITROGENADAS	
Purina	Adenina / Guanina
Pirimidina	Citosina / Timina / Uracilo

Tabla 5.2. Bases nitrogenadas.

- › **Pirimidínicas (T, C y U):** se degradan completamente a CO_2, H_2O y urea.
- › **Púricas (G y A):** no se pueden degradar completamente. En su caso, los transformamos hasta obtener un metabolito intermediario conocido con el nombre de ácido úrico (Nucleótidos pÚRICOS → ácido ÚRICO) el cual excretamos/eliminamos a través de la orina. El ácido úrico tiene la "genial" (nótese el sarcasmo) particularidad de que es poco hidrosoluble **(Figura 5.10)**.

Ampliamente conocida, la hiperuricemia (exceso de ácido úrico en la sangre) constituye un factor de riesgo de cáncer y de riesgo cardiovascular (FRCV), puede originar nefrolitiasis y es responsable de artritis gotosa. Todos estos problemas son derivados de la baja solubilidad que hemos comentado anteriormente. Cuando el ácido úrico alcanza unos determinados niveles (> 6,5 mg/dl), este se vuelve insoluble y precipita, depositándose en la pared de los vasos, en las articulaciones o en el túbulo renal.

Enzima a recordar: xantina-oxidasa – diana terapéutica del alopurinol.

5.9. Ayuno

El ayuno es la situación metabólica del organismo que se produce cuando llevamos 4 horas desde la última ingesta o toma. El límite de 4 horas es un límite arbitrario que se establece porque esta es la vida media de la insulina (hormona encargada de regular la situación posprandial).

Desde un punto de vista metabólico, el ayuno está regulado y/o controlado por el glucagón. Este lleva a cabo acciones antagónicas a la insulina, de ahí su denominación como hormona contrainsular.

El ayuno generalmente se clasifica en función de su extensión/duración en el tiempo, pudiendo encontrarse las siguientes fases:

- **Fase 1,** fase del glucógeno, ayuno inmediato, 4-36 horas: el principal mecanismo para mantener la glucemia es la glucogenólisis hepática. La duración de esta fase va ligada a las reservas de glucógeno presentes en el hígado **MIR 21-22, 28; MIR 18-19, 226-ED**.
- **Fase 2,** fase de transición, ayuno prolongado, 36 horas–5 días: una vez agotado el glucógeno hepático, el principal mecanismo para mantener la glucemia es la gluconeogénesis hepática (síntesis de glucosa *de novo*). La lipólisis, la beta-oxidación de ácidos grasos y la cetogénesis van adquiriendo peso y/o importancia, pero todavía desempeñan un papel secundario.
- **Fase 3,** fase lipídica, ayuno prolongado, 5-50 días: el principal mecanismo para mantener la glucemia sigue siendo gluconeogénesis hepática (síntesis de glucosa *de novo*), sin embargo, la beta-oxidación de ácidos grasos y la cetogénesis funcionan a pleno rendimiento, lo cual supone un ahorro de glucosa, y consecuentemente, un ahorro de proteínas. La duración de esta fase es proporcional a las reservas adiposas del sujeto.
- **Fase 4,** fase proteolítica final, ayuno prolongado, 50 días-muerte: al agotarse las reservas lipídicas del organismo, la beta-oxidación y la cetogénesis cesan toda actividad. El organismo, para seguir manteniendo la gluconeogénesis hepática y las demandas energéticas del organismo, empieza a consumir proteínas de una manera desmesurada. El consumo proteico masivo llevará al cuerpo a un desenlace fatal.

Recuerda

- Los principales precursores gluconeogénicos son los aminoácidos.

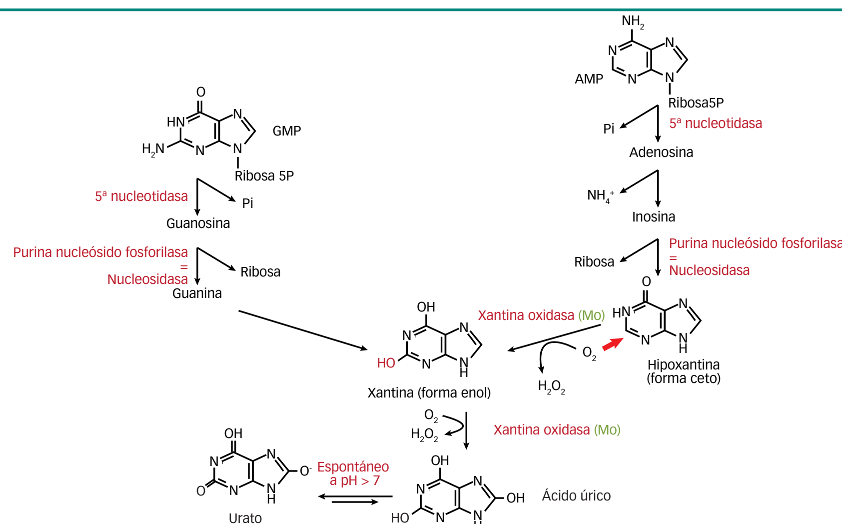


Figura 5.10. Degradación de nucleótidos púricos.

Bibliografía

- Bruce, Alberts; Johnson, Alexander; Lewis, Julian; Raff, Martin; Roberts, Keith; Walter, Peter. Biología molecular de la célula. 5.ª ed. Barcelona. Ediciones Omega. 2010.
- Cooper, Geoffrey M.; Hausman, Robert E. La célula. 7.ª ed. Madrid. Marbán. 2017.
- Nelson, David L.; Cox, Michael M. Lehninger. Principios de Bioquímica. 6.ª ed. Barcelona. Ediciones Omega. 2014.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:
Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:
Sonia Clavería Iranzo

Edición:
Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:
Mercedes Sacristán Soletto

Ilustración de cubierta:
Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:
Marina Heredia Marcos

Diseño de interiores:
Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos y otros gráficos:
Victoria Rivas Guerra y Equipo CTO

Maquetación:
Óscar Díaz González

Impresión:
Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:
Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:
Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:
Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Judith Hernán González, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco


CTO
Editorial